

DIE THERAPIE DES LOW-OUTPUT-SYNDROMS
BEI PATIENTEN NACH IMPLANTATION EINER
KÜNSTLICHEN MITRALKLAPPE MIT
DOBUTAMIN UND NITROGLYCERIN

Heinz Michael Basin

1982

Aus dem Institut für Anaesthesiologie der Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. K. Peter

DIE THERAPIE DES LOW-OUTPUT-SYNDROMS
BEI PATIENTEN NACH IMPLANTATION EINER
KUNSTLICHEN MITRALKLAPPE MIT DOBUTAMIN
UND NITROGLYCERIN

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Heinz Michael Basin
aus
München
1982

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Dr. N. Franke

Mitberichterstatter: Prof. Dr. K. Peter

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 11.02.1982

V o r w o r t :

Die vorliegende Arbeit wurde von Herrn Dr. med.
N. Franke am Institut für Anaesthesiologie der
Universität München angeregt und betreut.

Trotz seiner starken beruflichen Beanspruchung
stand er mir engagiert mit Rat und Tat zur Seite.

Dafür möchte ich ihm meinen besonderen Dank aussprechen.

Digitized by the Internet Archive
in 2026



Inhaltsverzeichnis:

Einleitung	1 - 7
Patienten und Methodik	8 - 10
1. Voraussetzungen	
2. Versuchsablauf	
3. Messungen	
4. Berechnungen	
5. Statistik	
Ergebnisse	11 - 25
Diskussion	26 - 43
1. Entwicklung eines low-output-Syndroms nach Implantation einer Mitralklappe	
2. Mögliche Ursachen des low-output-Syndroms	
3. Konventionelle Therapiemöglichkeiten zur Verbesserung der Herzfunktion und ihre Nachteile	
4. Steigerung des low output mittels Nitroglycerin	
4.1 Reduktion der Nachbelastung durch Dilatation der arteriellen Wider- standsgefäße	
4.2 Kompensation der aufgrund der venösen Dilatation auftretenden Verminderung der Vorbelastung durch Volumenzufuhr	
4.3 Verbesserung der myokardialen Sauer- stoffbilanz und der Koronardurchblutung	

5. Vergleich: Nitroglycerin - Natrium-nitroprussid
6. Weitere Steigerung des low output mittels Dobutamin
 - 6.1 Steigerung der Kontraktilität
 - 6.2 Verbesserung der myokardialen Sauerstoffbilanz und der Koronardurchblutung

Zusammenfassung

44

Literaturverzeichnis

45 - 6

E i n l e i t u n g :

Jede langdauernde mit Gewebstraumatisierung verbundene Operation stellt eine bedrohliche Störung der Integrität des Organismus dar, auf die der Körper mit endokrinen, metabolischen und zirkulatorischen Veränderungen reagiert (8). Bei intrakardialen Operationen sind diese Streßreaktionen wegen der zusätzlichen direkten Manipulationen am Herzen besonders ausgeprägt. Postoperative Störungen des Kreislaufes umfassen Arrhythmien, bedrohliche Verminderungen der Herzauswurfleistung und Veränderungen der Mikrozirkulation.

Im Rahmen dieser Untersuchung steht speziell die Verminderung des Herzauswurfes (CO) in der unmittelbaren postoperativen Phase nach Mitralklappenimplantation im Mittelpunkt des Interesses.

Nach chirurgischen Eingriffen im Bereich der Bauchhöhle (22,61) und nach extrakardialen Operationen im Bereich der Brusthöhle (15,73) wird schon am ersten postoperativen Tag das gleiche Herzminutenvolumen gefunden wie präoperativ, während nach herzchirurgischen Eingriffen in fast der Hälfte der Fälle frühpostoperativ stark erniedrigte Herzminutenvolumina von weniger als $2,0 \text{ l/min/m}^2$ gefunden wurden (9,62). Dieses deutliche Absinken des CO unter Werte, die für die lebenswichtige Perfusion der Organe nötig sind, ist einerseits darauf zurückzuführen, daß diese chronisch insuffizienten Herzen schon vor der Operation aufgrund der Gefügedilatation durch eine verminderte Dehnbarkeit, ein erhöhtes enddiastolisches Ventrikelvolumen und einen erhöhten Ventrikeldruck charakterisiert waren. Neben diesen Vorerkrankungen des Myokards bilden die hämodynamischen Umstellungen während der Operation wie die Narkose, das relativ niedrige Zeitvolumen während der extrakorporealen Zirkulation, die Stilllegung und Eröffnung des Herzens, die notwendige Unterbrechung der Koronarzirkulation und der Blutverlust

durch den chirurgischen Eingriff eine Reihe von potentiellen Ursachen für das erniedrigte CO in der frühpostoperativen Phase (38).

Der CO sinkt nach Einsatz einer künstlichen Aortenklappe (51,59), nach operativen Eingriffen beim Vorhofseptumdefekt (60), beim Ventrikelseptumdefekt (84) und bei der Fallotschen Tetralogie (85).

Nach allen chirurgischen Eingriffen ist jedoch ein postoperativ genügend hohes Herzzeitvolumen nötig, um eine ausreichende Perfusion der Organe zu gewährleisten. Die Prognose des Patienten zeigt eine direkte Beziehung mit der postoperativen Herzauswurfleistung (17).

Das Herzminutenvolumen läßt sich durch Vermehrung des Schlagvolumens und durch Steigerung der Herzfrequenz erhöhen. Das Schlagvolumen seinerseits wird durch das Zusammenspiel folgender drei Faktoren bestimmt:

1. Kontraktilität, d.h. Kraft und Geschwindigkeit
2. Preload, d.h. diastolische Faserausgangslänge
3. Afterload, d.h. peripherer Gefäßwiderstand

So kann die Auswurfleistung des Herzens durch die therapeutische Beeinflussung dieser vier Steuergrößen des CO gesteigert werden.

1. Die Herzfrequenz kann durch β -Sympathikomimetika oder durch einen elektrischen Schrittmacher erhöht werden. Dabei steigt jedoch der Sauerstoff-Verbrauch überproportional.
2. Eine Verbesserung der Kontraktilität des Myokards durch positiv inotrope Substanzen wie Noradrenalin, Adrenalin oder Isoproterenol führt zwar zu einer Erhöhung der Auswurfleistung, steigert aber ebenfalls den Sauerstoff-Verbrauch des Herzens.

3. Eine Vergrößerung des preload durch Volumenzufuhr erhöht nach dem Frank-Starlingschen Herzgesetz den CO. Dieses besagt nämlich, daß die Vergrößerung der enddiastolischen Füllung die Voraussetzung für die Steigerung des Schlagvolumens ist. Eine Steigerung der Faserausgangslänge durch Volumenzufuhr bringt jedoch zwei Gefahren mit sich. In erster Linie kann sich durch den Anstieg des venösen hydrostatischen Drucks und dem damit verbundenen Flüssigkeitseinstrom ins Interstitium ein Lungenödem entwickeln. Außerdem wird der Sauerstoff-Verbrauch gesteigert, da dieser wesentlich von der Höhe des linksventrikulären enddiastolischen Drucks bestimmt wird (80).

Diese herkömmlichen Therapiemöglichkeiten bieten zwar in allen drei Steuergrößen eine Verbesserung der ventrikulären Auswurfleistung, verstärken aber alle die eventuell schon bestehende myokardiale Hypoxie. So gewinnt die Verminderung der Nachbelastung (afterload) des Herzens an Bedeutung. Sie steigert den CO, da sich bei konstantem enddiastolischem Ventrikelvolumen (preload) das Ausmaß der Verkürzung und das Schlagvolumen umgekehrt zum Wert des afterload verhalten (66). Deshalb kann die Auswurfleistung durch Reduktion der Nachbelastung mittels Vasodilatoren verbessert werden.

Nitroglycerin gehört als am längsten eingeführtes Nitrat seit 1867 zu den wirksamsten Mitteln bei der Behandlung der Angina Pectoris (11), gilt als Basistherapeutikum bei der koronaren Herzerkrankung und eignet sich wegen seiner antianginösen und hämodynamischen Wirkqualitäten sowohl zur Anfallsbekämpfung als auch zur Dauerbehandlung im Sinne einer Anfallsprophylaxe (75). Es steht in Form von Lingual-Tabletten, Kapseln, als Spray, sowie als intravenöse Injektion zur Verfügung.

Nitroglycerin hat ein breites Indikationsspektrum: Neben der Therapie der Angina Pectoris (50), wird es zur Behandlung von Hochdruckkrisen (34) und zur kontrollierten Hypotension eingesetzt, da damit der intraoperative Blutverlust reduziert und das Operationsverfahren durch ein blutarmes Operationsfeld erleichtert wird (23).

Eine weitere Indikation ist die Behandlung des kardiogenen Schocks nach akutem Myokardinfarkt mit Linksherzinsuffizienz (24). Durch mechanische Druckentlastung des Herzens kann der insuffiziente linke Ventrikel dabei seine Auswurfleistung steigern (13). Auch zur Therapie des chronisch kongestiven Herzversagens ist Nitroglycerin indiziert (18,78).

In neuerer Zeit wurde Nitroglycerin auch bei der Therapie des postoperativen low-output-state angewendet und führte dabei häufig durch Verminderung der Vor- und Nachbelastung zu einer deutlichen Verbesserung der linksventrikulären Auswurfleistung.

Kommt es nach Gabe von Vasodilatoren nur zu einer ungenügenden Steigerung des Herzauswurfes, kann durch positiv inotrope Medikamente die Stärke und Geschwindigkeit der Myokardkontraktion gesteigert werden. Das hat zur Folge, daß die Frank-Starling-Kurve nach oben und links verschoben wird, was wiederum bedeutet, daß für jeden gegebenen linksventrikulären enddiastolischen Druck ein höheres Schlagvolumen erreicht wird.

Wir wählten für diese Untersuchung Dobutamin als positiv inotrope Substanz.

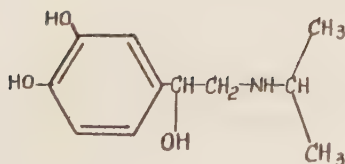
Dobutamin HCl zeichnet sich gegenüber den anderen Katecholaminen durch seinen selektiven Angriffspunkt an den myokardialen β_1 -Rezeptoren aus und weist an den Gefäßen nur eine schwache - und β_2 -Wirkung auf (64,87,89).

Es wurde 1975 durch systematische Modifikation der chemischen Struktur des Isoproterenol entwickelt (87). Durch einen Austausch der Hydroxylgruppe des Isoproterenol mit Hydrogen wurde die chronotrope und arrhythmogene Wirkung sowie die Sinusknotenautomatie herabgesetzt. Die vasodepressorischen Effekte des Isoproterenols, die den Methylgruppen zugeschrieben wurden, konnten abgeschwächt werden, indem eine von ihnen durch eine längere Alkylgruppe ersetzt wurde (87).

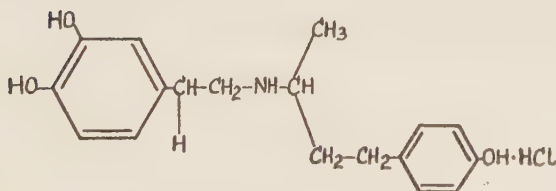
So lautet die chemische Bezeichnung für Dobutamin HCl:

(+)-4-[2-[[3-(p-Hydroxyphenyl)-1-methylpropyl] aminoethyl] - brenzkatechin-hydrochlorid

Strukturformeln:



Isoproterenol



Dobutamin HCl

In einer Reihe von tierexperimentellen Untersuchungen wurde das Wirkungsspektrum von Dobutamin mit den klinisch gebräuchlichen, natürlich vorkommenden Katecholaminen (Noradrenalin, Adrenalin, Dopamin), sowie mit Isoproterenol verglichen. Danach besitzt es bei äquivalenter Inotropie nur ein Viertel der vaskulären Wirkung von Isoproterenol (63,64) und wirkt somit herzspezifischer. Durch die Stimulierung der β_1 -Rezeptoren steigert es vornehmlich die Herzleistung und Kontraktilität ohne, wie Noradrenalin, Adrenalin und Dopamin, unerwünschte Nebenwirkungen wie erhöhte Herzfrequenz, Arrhythmien und eine deutlich stärker ausgeprägte Erhöhung des mittleren arteriellen Blutdrucks hervorzurufen, die auf deren stärkere α -Stimulation zurückzuführen ist. Dobutamin wirkt dabei direkt auf das Herz und verursacht keine Ausschüttung von körpereigenem Noradrenalin, wie es z.B. Dopamin tut. Wegen dieser Eigenschaften ist Dobutamin zur Behandlung von Zuständen des akuten Herzversagens aufgrund von

- Kardiomyopathien
- Myokardinfarkten oder nach
- kardiochirurgischen Eingriffen,

also nach Zuständen, bei denen eine inotrope Stimulation des Herzens erwünscht ist, indiziert.

In dieser Arbeit soll zum einen gezeigt werden, daß der postoperativ niedrige CO bei Patienten, die sich einem Ersatz der Mitralklappe unterzogen haben, nach Gabe von Nitroglycerin durch deutliche Verminderung des ventrikulären Auswurfwiderstandes bei mäßiger Senkung des arteriellen Druckes und gleichbleibendem preload gesteigert werden kann und gleichzeitig der Sauerstoffbedarf des Myokards gesenkt werden kann.

Weiterhin soll der CO durch niedrige Dosen (5 mcg/kg/min) von Dobutamin bei nur minimalem Anstieg des Sauerstoffbedarfes des Herzens noch zusätzlich signifikant gesteigert werden.

P a t i e n t e n u n d M e t h o d i k :

1. Voraussetzungen:

Bei 12 Patienten, die sich einer Implantation einer künstlichen Mitralklappe unterziehen müssen, werden die hämodynamischen Reaktionen auf eine Kombinations-therapie mit dem Vasodilatator Nitroglycerin und dem positiv inotropen Medikament Dobutamin in der unmittelbaren Post-Perfusionsphase untersucht. Dabei werden 48 Stunden vor der Operation alle herzwirksamen Medikamente abgesetzt.

Die Patienten werden vor der Untersuchung aufgeklärt und ihr Einverständnis eingeholt.

2. Versuchsablauf:

Am Tag der Operation wird nach der Prämedikation mit 10 mg Morphin die Narkose mit 0,2 mg/kg Körpergewicht Ethomidate, 0,1 mg/kg Körpergewicht Diazepam und 0,01 mg/kg Körpergewicht Fentanyl eingeleitet.

Nach Verabreichung von 0,1 mg/kg Körpergewicht Pancuroniumbromid wird endotracheal intubiert und maschinell beatmet. Die Blutgaskontrollen erfolgen in regelmäßigen Abständen.

Präoperativ wird ein Plastikkatheter der Firma Abboth in eine A. radialis eingebracht, ein dreilumiger Swan-Ganz-Katheter der Firma Starr-Edwards unter Druck- und EKG-Kontrolle in die A. pulmonalis eingeschwenkt und ein zentralvenöser Katheter der Firma Braun gelegt.

Postoperativ werden die Patienten auf die Intensivstation gebracht und die Ruhewerte gemessen. Es werden nur solche Patienten in die Studie einbezogen, deren Herzindex trotz optimaler Vordehnung unter $2,2 \text{ l/min/m}^2$ und deren mittlerer arterieller Druck über 90 mmHg liegt.

Nach Erhebung der Kontrollwerte wird zunächst der mittlere arterielle Druck durch Zufuhr von Nitroglycerin auf 85 mmHg gesenkt. Durch gleichzeitige Volumenzufuhr wird dann der pulmonalkapilläre Verschlußdruck (PCWP) auf dem Ausgangswert vor Nitroglyceringabe gehalten. Bei weiterhin gleichbleibender Nitroglycerin-Dosis wird schließlich Dobutamin in einer Dosierung von 5 mcg/min/kg Körpergewicht gegeben. Zwischen den Messungen wird eine Stabilisierungsperiode von jeweils 15 Minuten abgewartet.

3. Messungen:

Gemessen werden die Herzfrequenz (HR), der mittlere arterielle Druck (MAP), der mittlere Druck in der A. pulmonalis (PAP), der Druck im rechten Vorhof (RAP), der pulmonalkapilläre Verschlußdruck (PCWP), sowie das Herzminutenvolumen (CO).

Dabei wird die Herzfrequenz anhand des EKG bestimmt. Der mittlere arterielle Druck wird über den peripheren Radialskatheter, der PAP und PCWP über den Pulmonalis-katheter und der rechtsatriale Druck über den zentralen Venenkatheter ermittelt. Die Bestimmung des Herzminutenvolumens erfolgt nach der Thermodilutionsmethode (25) anhand eines Thermodilutionscomputers der Firma Starr-Edwards.

4. Berechnungen:

Berechnet werden der Herzindex (CI), der Schlagvolumenindex (SVI), der periphere (SVR) und pulmonale (PVR) Gesamtwiderstand, sowie die Schlagarbeitsindices des linken (LVSWI) und rechten (RVSWI) Ventrikels. Dabei werden die folgenden Formeln zugrunde gelegt:

$$(1) \quad CI = \frac{HMV}{m^2 \text{ Körperoberfläche} \times \text{min}}$$

$$(2) \quad SVI = \frac{SV}{m^2 \text{ Körperoberfläche}}$$

Die Körperoberfläche wird dabei anhand der Du Bois'-Formel ermittelt ($O = \text{Körpergewicht} \times \text{Länge} \times 167,2$).

$$(3) \quad SVR = (MAP - RAP) / CO \times 79,98$$

$$(4) \quad PVR = (PAP - PCWP) / CO \times 79,98$$

$$(5) \quad LVSWI = (MAP - PCWP) \times SVI \times 0,0136$$

$$(6) \quad RVSWI = (PAP - RAP) \times SVI \times 0,0136$$

Weiterhin wird der Tension-Time-Index errechnet nach der Formel:

$$(7) \quad TTI = (SAP \times HR, \text{ wobei SAP dem systolischen arteriellen Druck entspricht.})$$

5. Statistik:

Zu jedem Meßzeitpunkt werden die Mittelwerte und Standardabweichungen errechnet.

Der Vergleich der Meßwerte untereinander erfolgt mit Hilfe des gepaarten t-Tests nach Student.

E r g e b n i s s e :

Die Ergebnisse werden in einer Übersichtstabelle zusammengefaßt und in den Abbildungen 1 - 12 graphisch dargestellt.

Es werden im Mittel 65 mcg/min (zwischen 30 und 220 mcg/min) Nitroglycerin infundiert. Zur Volumenexpansion wird Blut gegeben, im Mittel 10 ml/kg Körpergewicht (zwischen 8 und 20 ml/kg Körpergewicht).

Die Herzfrequenz (HR) beträgt bei der Kontrollmessung 103 ± 11 /min und ändert sich im weiteren Verlauf nicht signifikant (Abb. 1).

Der mittlere arterielle Druck (MAP) sinkt nach Nitroglycerin signifikant von 95 ± 10 mmHg auf 85 ± 3 mmHg ab und ändert sich nach Dobutamininfusion nicht mehr signifikant (Abb. 2).

Der mittlere Druck in der A. pulmonalis (PAP) vermindert sich nach Nitroglycerin von 30 ± 6 mmHg auf 27 ± 6 mmHg. Nach Dobutaminapplikation steigt er auf 29 ± 5 mmHg an (Abb. 3).

Der Druck im rechten Vorhof (RAP) sinkt nach Nitroglycerin von 8 ± 2 mmHg nur leicht auf 7 ± 1 mmHg und ändert sich nach Dobutamingabe nicht mehr (Abb. 4).

Der pulmonalkapilläre Verschußdruck (PCWP) fällt nach Nitroglycerin signifikant von 19 ± 3 mmHg auf 16 ± 2 mmHg. Nach Dobutamininfusion zeigt er keine signifikante Veränderung (Abb. 5).

Der Herzindex (CI) steigt nach Nitroglycerin signifikant von $1,9 \pm 0,3$ l/min/m² auf $2,3 \pm 0,4$ l/min/m². Nach Dobutamingabe steigt er weiter auf $2,9 \pm 0,3$ l/min/m² (Abb. 6).

Der Schlagvolumenindex (SVI) steigt nach Nitroglycerin signifikant von 18 ± 3 ml/Schläge/m² auf 22 ± 4 ml/Schläge/m² an. Nach Dobutaminapplikation steigt er weiter signifikant auf 28 ± 3 ml/Schläge/m² an (Abb. 7).

Der periphere Gesamtwiderstand (SVR) sinkt nach Nitroglycerin von 2150 ± 190 dyn/sec/cm⁻⁵ auf 1510 ± 170 dyn/sec/cm⁻⁵ ab. Nach Dobutamingabe sinkt er nochmals erheblich auf 1150 ± 190 dyn/sec/cm⁻⁵ ab (Abb. 8).

Der pulmonale Gesamtwiderstand (PVR) sinkt nach Nitroglycerin von 244 ± 54 dyn/sec/cm⁻⁵ auf 220 ± 60 dyn/sec/cm⁻⁵ und nach Dobutamininfusion auf 210 ± 58 dyn/sec/cm⁻⁵ ab (Abb. 9).

Der Schlagarbeitsindex des linken Ventrikels (LVSWI) steigt nach Nitroglycerin nur geringfügig von 19 ± 4 g/m/m⁻² auf 20 ± 3 g/m/m⁻² an. Nach Dobutamingabe steigt er dann signifikant auf 30 ± 4 g/m/m⁻² an (Abb. 10).

Der Schlagarbeitsindex des rechten Ventrikels (RVSWI) steigt nach Nitroglycerin von $5,5 \pm 0,7$ g/m/m⁻² auf $6,1 \pm 0,4$ g/m/m⁻² an und wird nach Dobutaminapplikation signifikant auf $8,3 \pm 0,8$ g/m/m⁻² angehoben (Abb. 11).

Der Tension-Time-Index (TTI) fällt nach Nitroglycerin signifikant von 1260 ± 110 auf 1105 ± 90 ab und zeigt nach Dobutamingabe einen geringen, nicht signifikanten Anstieg auf 1130 ± 120 (Abb. 12).

Versuchszeit	HR	MAP	PAP	RAP	PCWP	CI	SVI	SVR	PVR	IVSWI	RVSWI	TTI
I	103 ± 11	95 ± 10	30 ± 6	8 ± 2	19 ± 3	1,9 ± 0,3	18 ± 3	2150 ± 190	244 ± 54	19 ± 4	5,5 ± 0,7	1260 ± 110
II	102 ± 14	85 ^{xx} ± 3	27 ± 6	7 ± 1	16 ^x ± 2	2,3 ^{xx} ± 0,4	22 ^x ± 4	1510 ^{xxx} ± 170	220 ± 60	20 ± 3	6,1 ± 0,4	1105 ^x ± 90
III	104 ± 13	84 ± 5	29 ± 5	7 ± 1	15 ± 2	2,9 ^{xx} ± 0,3	28 ^{xx} ± 3	1150 ^{xxx} ± 190	210 ± 58	30 ^{xx} ± 4	8,3 ^x ± 0,8	1130 ± 120

Tabelle 1: Ergebnisse C^x $\hat{=}$ p < 0,05
C^{xx} $\hat{=}$ p < 0,01
C^{xxx} $\hat{=}$ p < 0,001

I = Kontrollwert
II = nach Nitroglycerin-Gabe
III = nach Nitroglycerin-Gabe + 5 mcg/kg/min Dobutamin

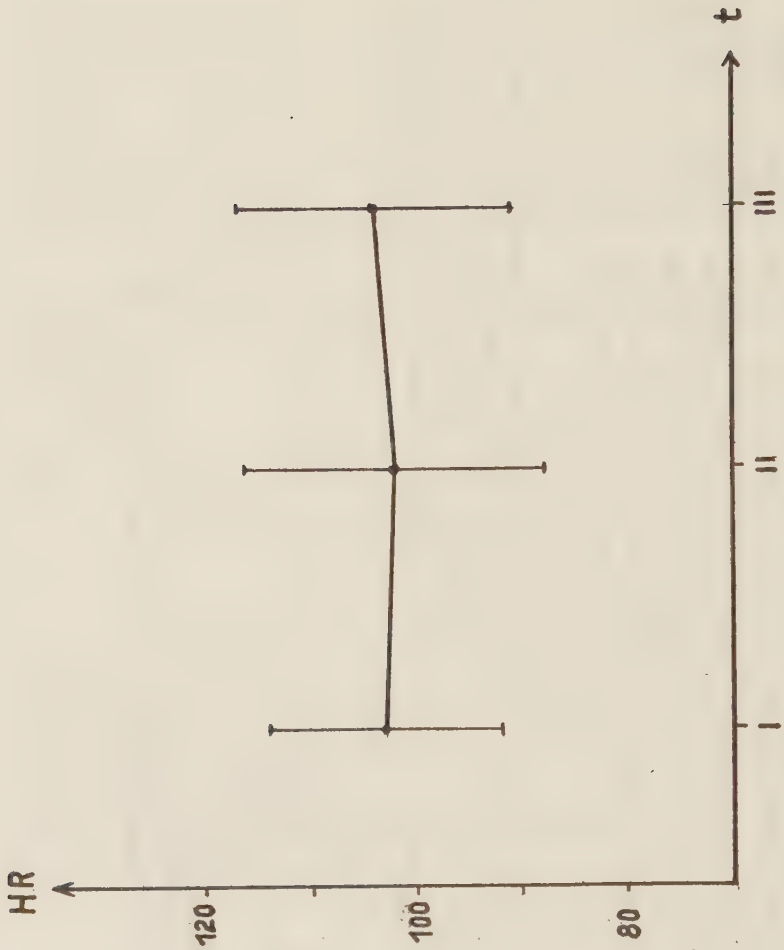


Abb. 1 zeigt die Herzfrequenz in der Ausgangsphase (I), nach NTG-Gabe (II) und mit zusätzlicher Dobutamininfusion (III).

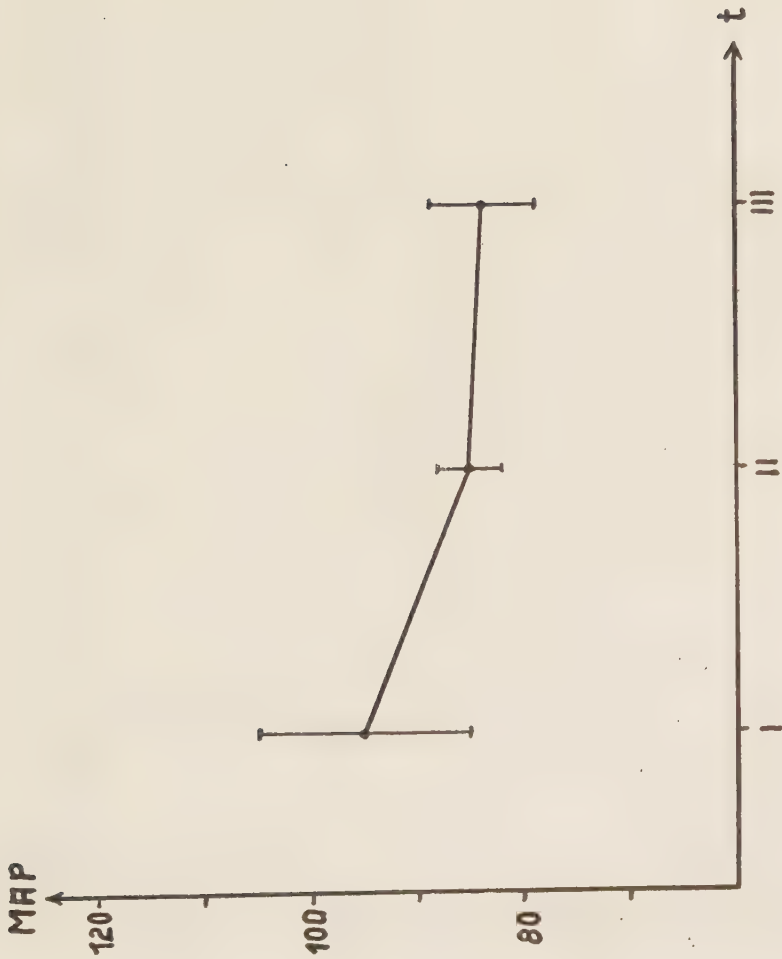


Abb. 2 zeigt den mittleren arteriellen Druck in der Ausgangsphase (I), nach NTG-Gabe (II) und mit zusätzlicher Dobutamininfusion (III).

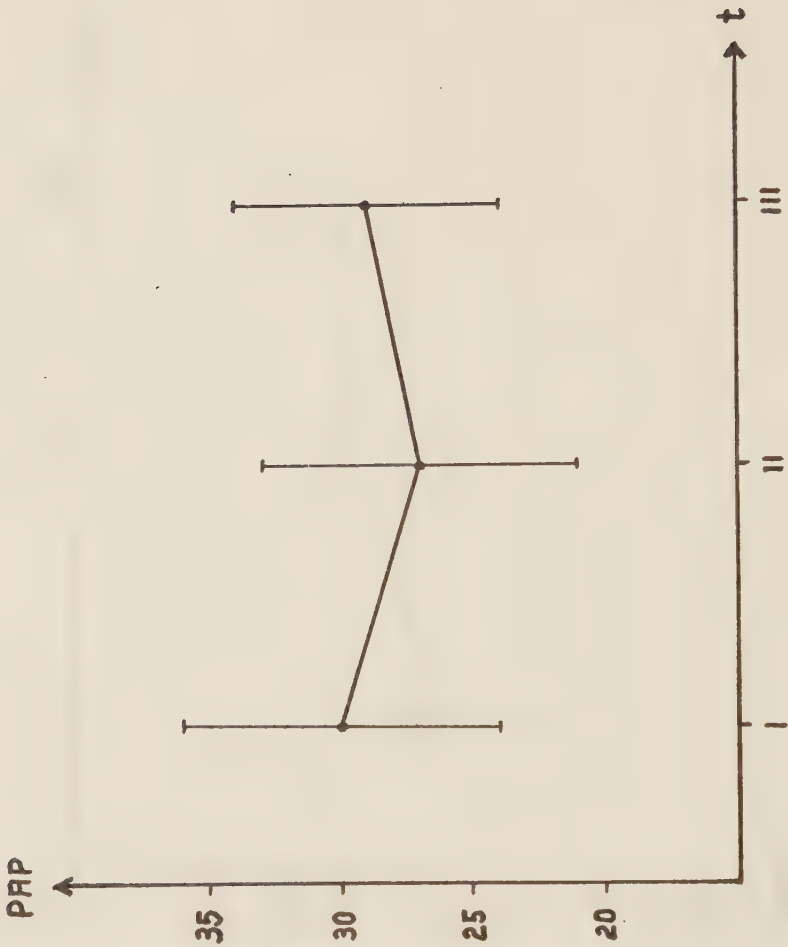


Abb. 3 zeigt den Druck in der A. pulmonalis in der Ausgangsphase (I), nach NTG-Gabe (II) und mit zusätzlicher Dobutamininfusion (III).

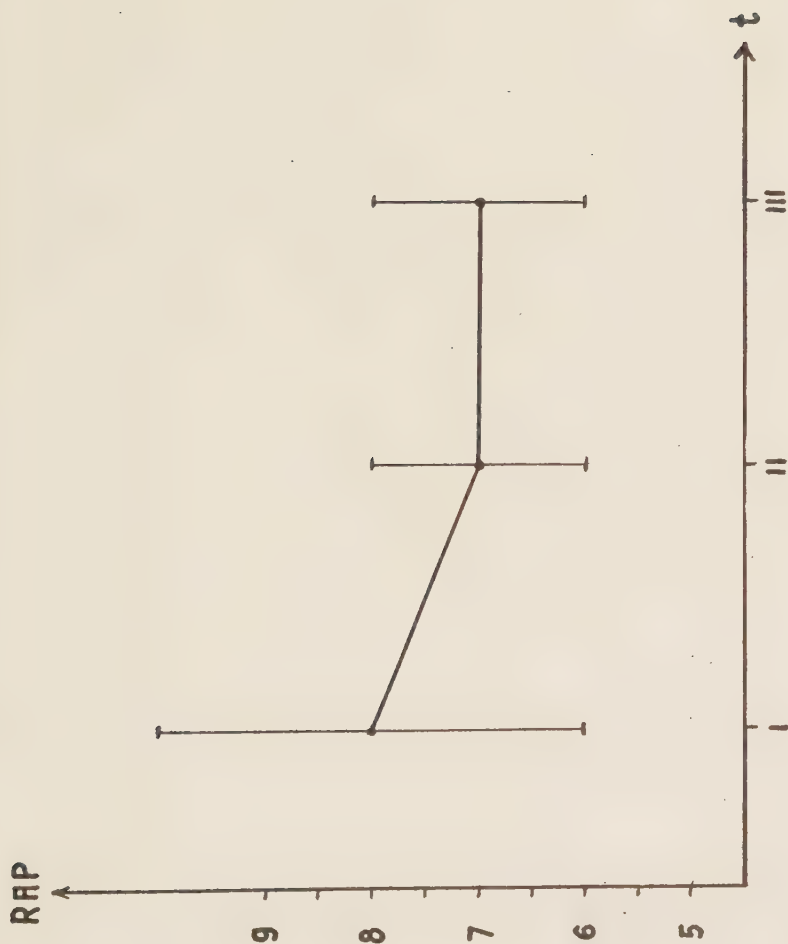


Abb. 4 zeigt den rechten Vorhofdruck in der Ausgangsphase (I), nach NTG-Gabe (II) und mit zusätzlicher Dobutamininfusion (III).

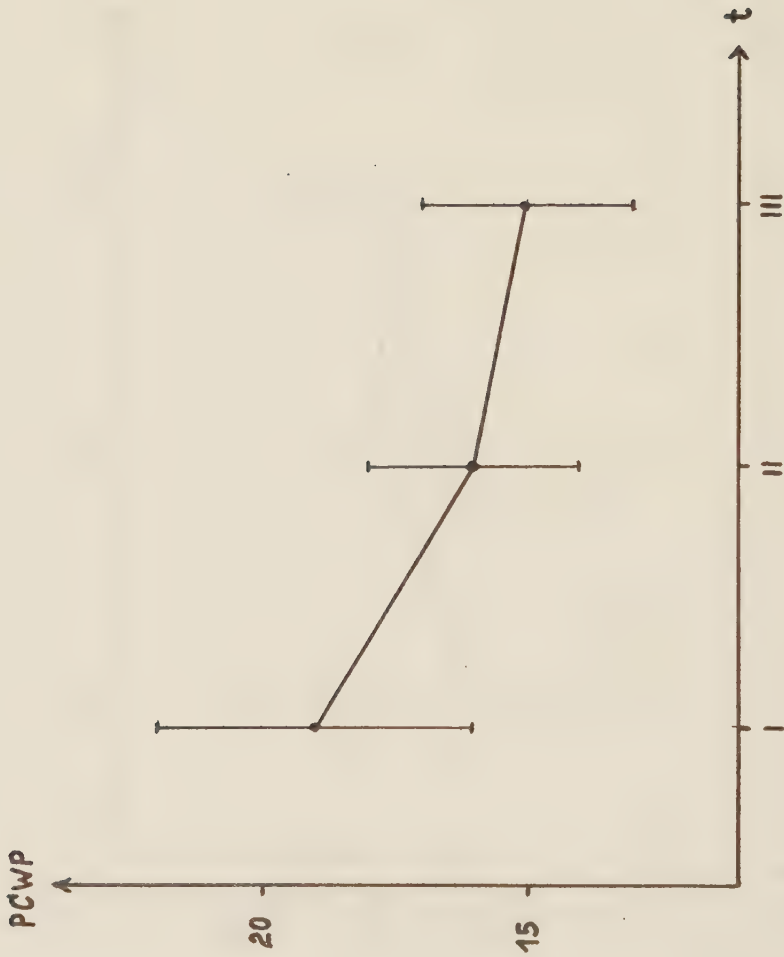


Abb. 5 zeigt den pulmonalkapillären Verschlußdruck in der Ausgangsphase (I), nach NTG-Gabe (II) und mit zusätzlicher Dobutamininfusion (III).

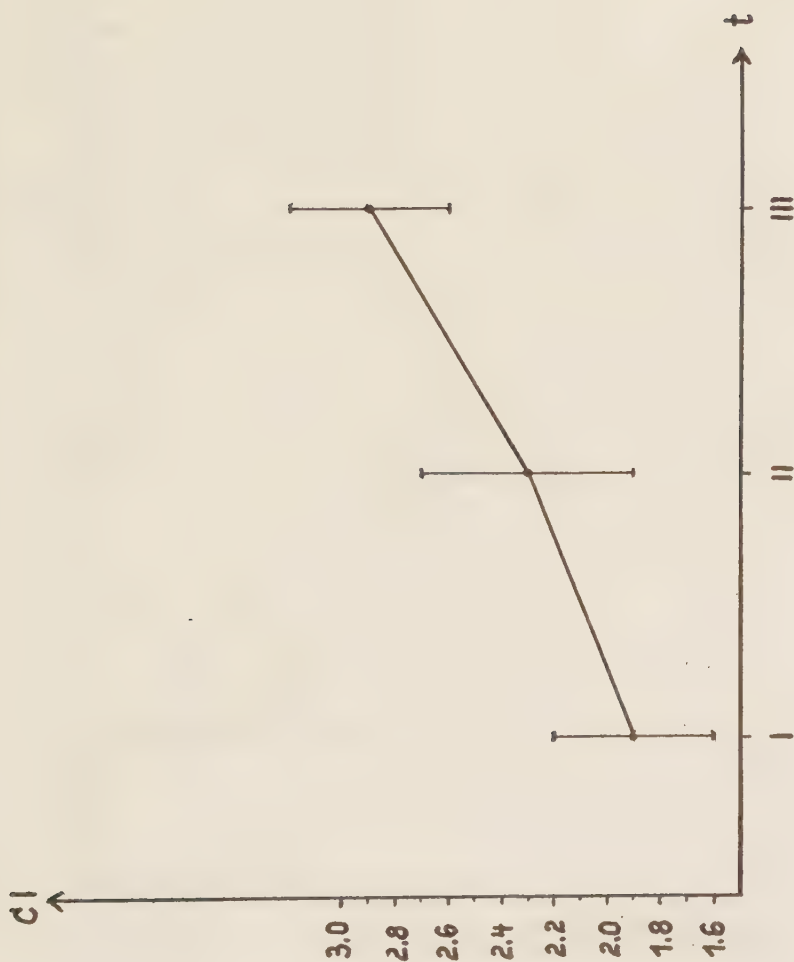


Abb. 6 zeigt den Herzindex in der Ausgangsphase (I), nach NTG-Gabe (II) und mit zusätzlicher Dobutamininfusion (III).

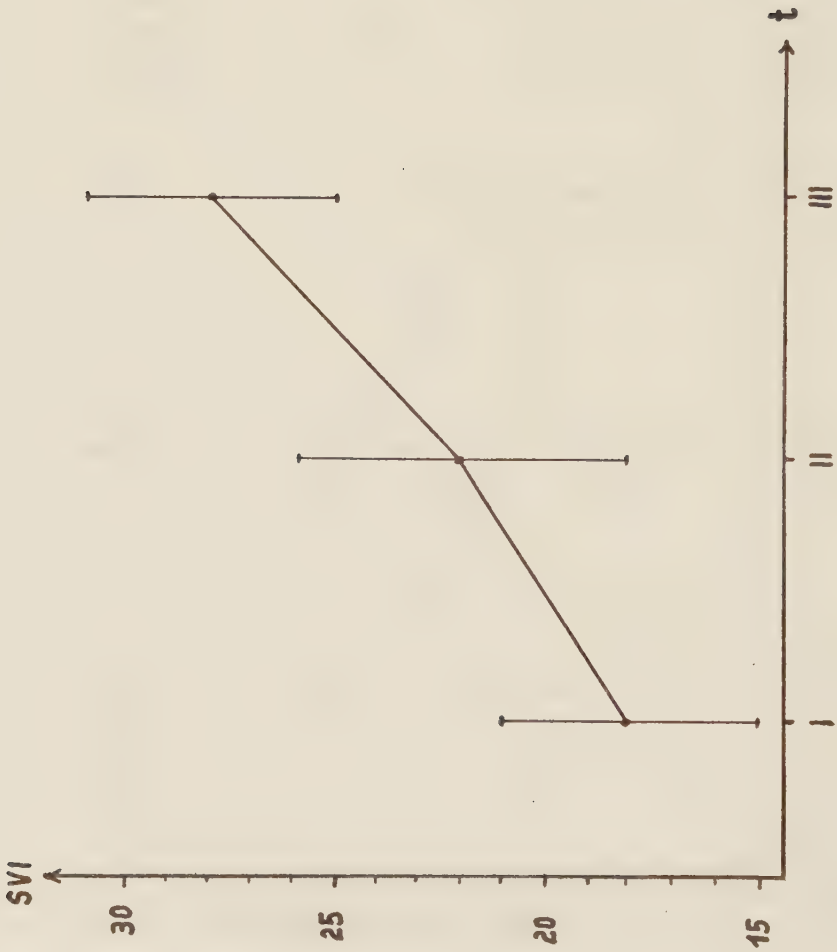


Abb. 7 zeigt den Schlagvolumenindex in der Ausgangsphase (I), nach NTG-Gabe (II) und mit zusätzlicher Dobutamininfusion (III).

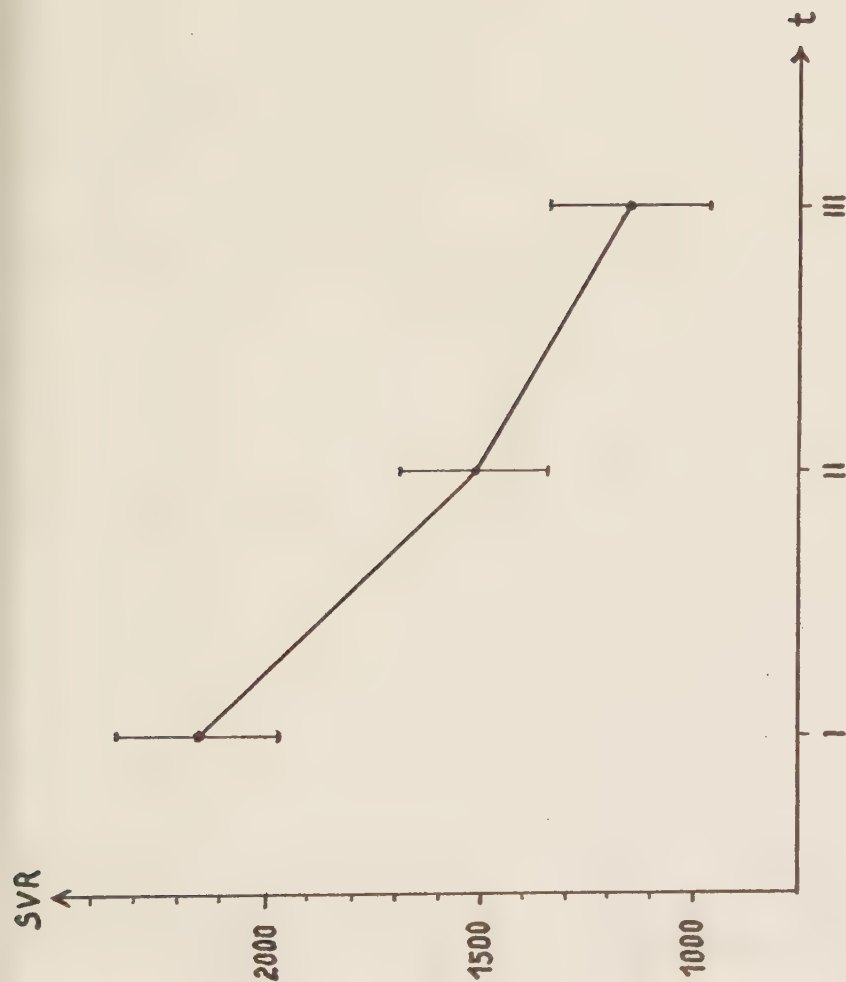


Abb. 8 zeigt den peripheren Gefäßwiderstand in der Ausgangsphase (I), nach NTG-Gabe (II) und mit zusätzlicher Dobutamininfusion (III).

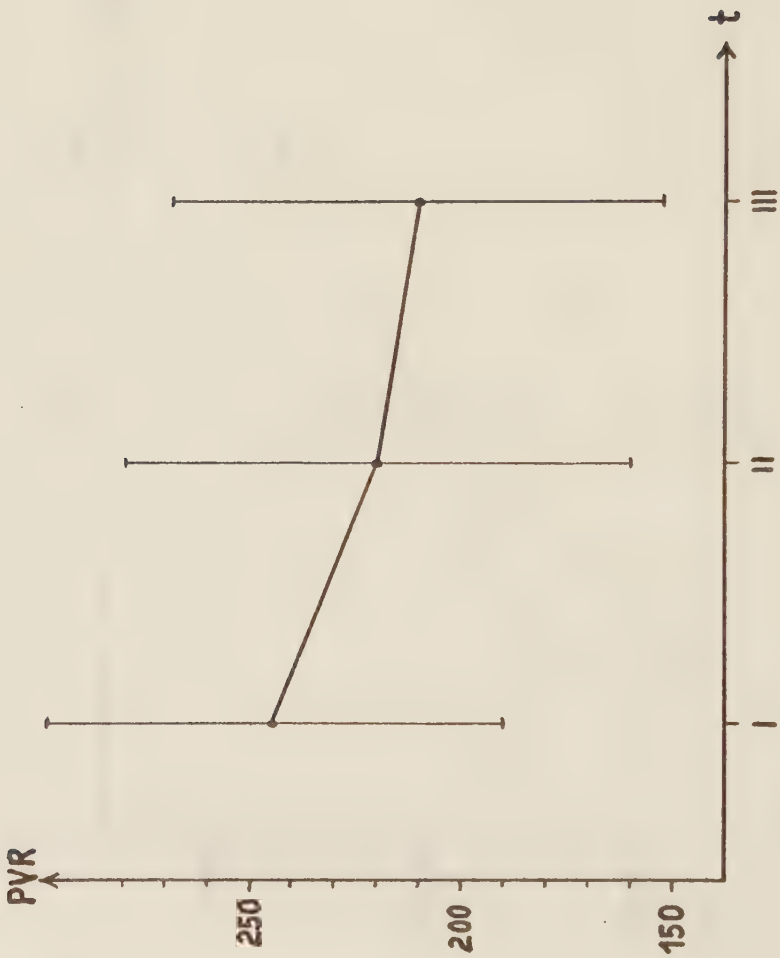


Abb. 9 zeigt den pulmonalen Gefäßwiderstand in der Ausgangsphase (I), nach NTG-Gabe (II) und mit zusätzlicher Dobutamininfusion (III).

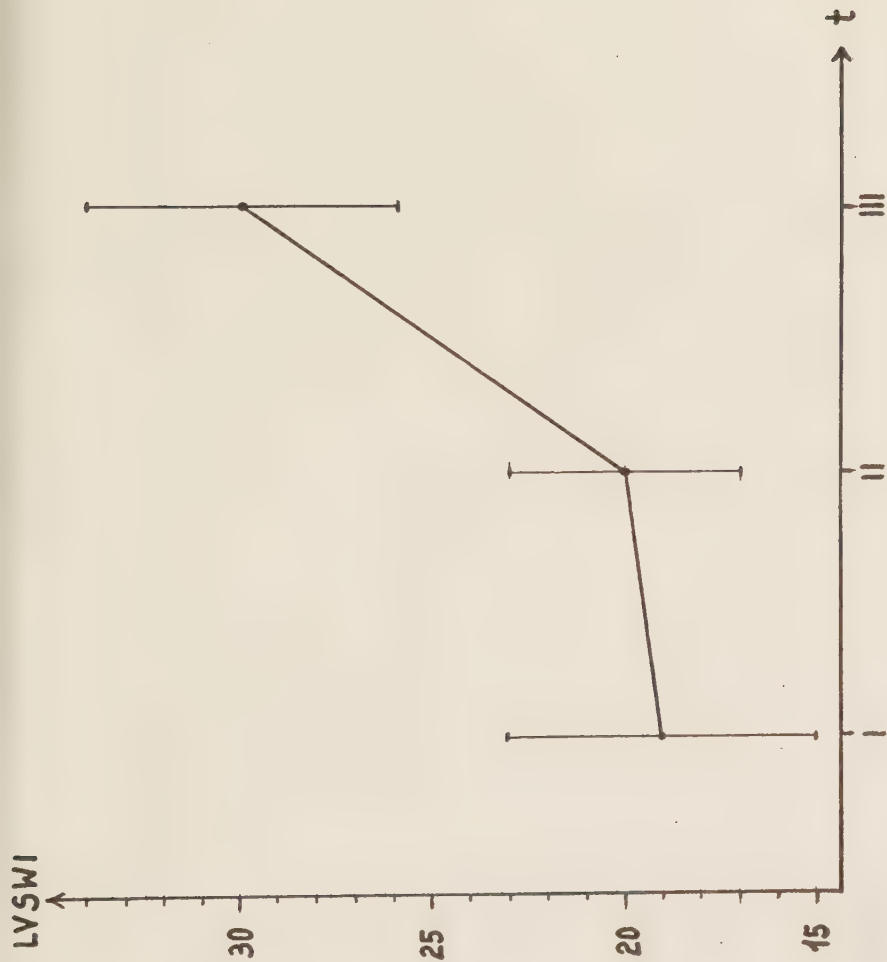


Abb. 10 zeigt den Schlagarbeitsindex des linken Ventrikels in der Ausgangsphase (I), nach NTG-Gabe (II) und mit zusätzlicher Dobutamininfusion (III).

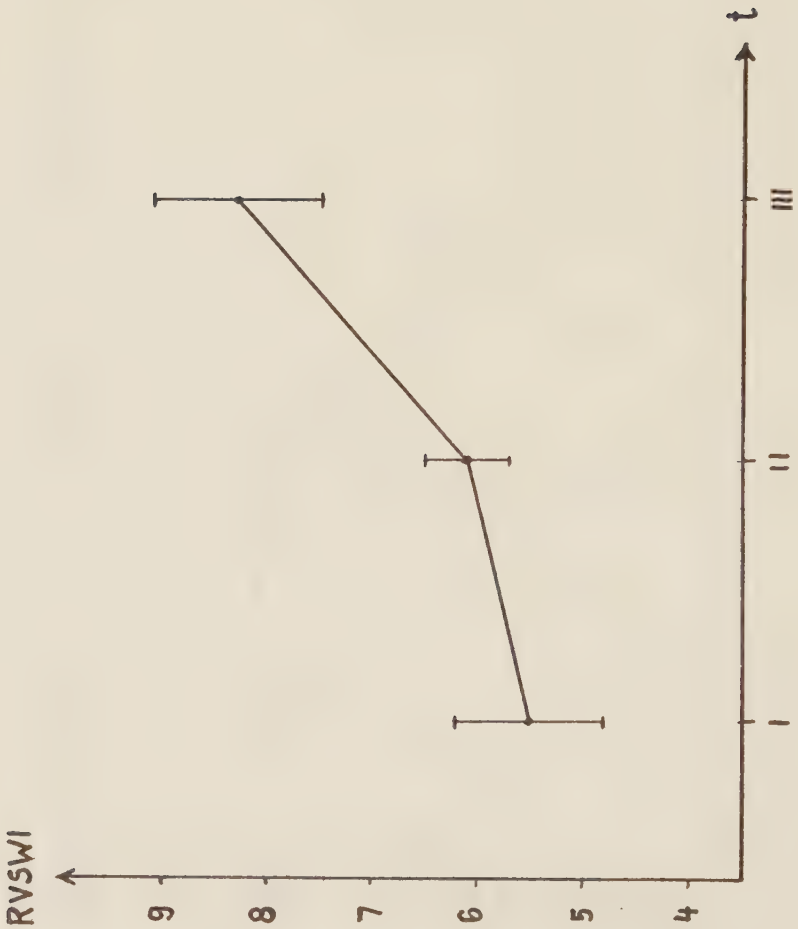


Abb. 11 zeigt den Schlagarbeitsindex des rechten Ventrikels in der Ausgangsphase (I), nach NTG-Gabe (II) und mit zusätzlicher Dobutamininfusion (III).

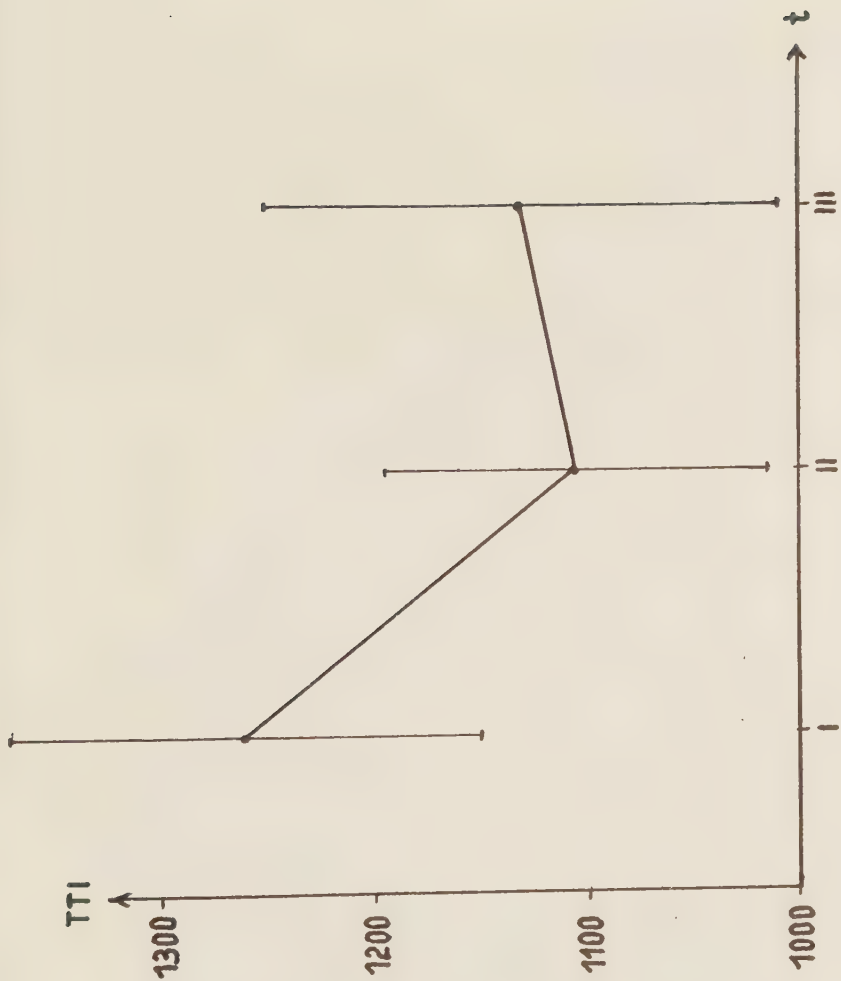


Abb. 12 zeigt den Tension-Time-Index in der Ausgangsphase (I), nach NTG-Gabe (II) und mit zusätzlicher Dobutamininfusion (III).

D i s k u s s i o n :

1. Nach dem Einsatz einer Klappenprothese in die Mitralregion kommt es während der ersten 48 Stunden nach der Operation häufig zu einer Verminderung des CO. Der Abfall der Herzauswurfleistung unterschreitet dabei noch die vergleichbaren postoperativen Werte nach chirurgischen Eingriffen bei angeborenen Herzfehlern wie die operative Korrektur von Fallotscher Tetralogie (85), den Verschuß von Vorhof- (60) und Kammerseptumdefekten (84), sowie nach Ersatz der Aortenklappe (51,59).

Dieses starke Absinken des CO nach Einsatz einer künstlichen Mitralklappe bedeutet für die Patienten eine lebensbedrohliche Verschlechterung der Versorgung des Körpergewebes mit Sauerstoff und Nährstoffen. Das Myokard ist nicht mehr fähig, eine genügende Kontraktilität aufrechtzuerhalten, um einen ausreichenden Kreislauf zu gewährleisten (20). Dieses akute Herz- und Kreislaufversagen stellt die häufigste Todesursache für diese Patienten dar (52).

Die niedrige Herzauswurfleistung nach Mitralklappenersatz schafft somit für diese Patienten bedrohlichere Folgen als für andere am Herzen operierte Patienten.

In unserer Untersuchung sank der Herzindex (CI) drei Stunden nach der Operation im Mittel auf $1,9 \text{ l/min/m}^2$ ab. Die Ergebnisse anderer Autoren stehen mit durchschnittlichen Werten von $1,7 \text{ l/min/m}^2$ (57) und $2,22 \text{ l/min/m}^2$ (39) drei Stunden postoperativ mit den von uns gefundenen Resultaten in Einklang.

Allgemein ist zu sagen, daß der Vergleich des durchschnittlichen prä- und postoperativen Herzindex bzw. Schlagvolumenindex eine straffe Beziehung zwischen diesen beiden Werten zeigt. Bei vorbestehender kardialer Dekompensation trat sehr häufig postoperativ eine Kreislaufinsuffizienz auf. Auch die viel größere Frühmortalität dieser Patientengruppe ist damit erklärbar (67).

Der CI des normalen Erwachsenen (70 kg, $1,75 \text{ m}^2$ Oberfläche) in Ruhe wird durchschnittlich mit $3,5 \text{ l/min/m}^2$ ($\pm 0,7$) angegeben (52). Er sinkt erfahrungsgemäß in den ersten 3 - 6 postoperativen Stunden auf untere Grenzwerte ab und steigt 2 - 3 Tage nach der Operation wieder an. Eine solche Standardisierung des CI ist jedoch wenig befriedigend, da das HMV vom individuellen Sauerstoff-Verbrauch des Körpers abhängt, der in der jeweiligen Situation gedeckt werden muß. Der AvDO_2 , d.h. die Differenz der Sauerstoff-Konzentration im zufließenden arteriellen und abfließenden venösen Blut, der nach dem Fickschen Prinzip zusammen mit der Durchblutungsgröße die Größe des Sauerstoff-Verbrauchs bestimmt, zeigt bei Messungen in einem großen Kollektiv gesunder Probanden in Ruhe einen konstanten Wert von $4 \pm 0,5 \text{ Vol\%}$. Aus diesem Grund muß nach dem Fickschen Prinzip ($\text{Vo}_2 = \text{AvDO}_2 \times Q$) das HMV mit dem Sauerstoffverbrauch linear korreliert sein. Nach dem Einsatz einer Klappenprothese in die Mitralregion verminderte sich nun das HMV postoperativ. Gleichzeitig lag der AvDO_2 bei $7,5 \pm 0,6 \text{ Vol\%}$, war also deutlich erhöht, d.h. die Sauerstoffversorgung des gesamten Körpers ist nicht abgesichert.

2. Die postoperativ verminderte Auswurfleistung des Herzens kann damit erklärt werden, daß die Patienten in den späteren Phasen eines langdauernden Eingriffs und im unmittelbar postoperativen Verlauf als Folge eines Schocks unter dem Einfluß der gesteigerten Aktivität des sympathischen Nervensystems stehen (22). So wurden nach Operationen am Herzen, insbesondere bei Patienten mit Kreislaufinsuffizienz ein stark erhöhter Noradrenalin-Gehalt im Plasma als Ausdruck eines gesteigerten Sympathicotonus gefunden (42). Auch der venöse Tonus erhöht sich durch vermehrte sympathische Aktivität nach herzchirurgischen Eingriffen (62). Als Ausdruck peripherer arteriöler und venöser Vaskonstriktion ist damit auch der Blutdruckanstieg, der Anstieg des peripheren Gefäßwiderstandes (SVR), sowie die erhöhte Herzfrequenz zu erklären.

Mit Hilfe dieser Arteriolenkonstriktion versucht der Organismus den Blutdruck möglichst aufrecht zu erhalten, um so die Durchblutung von Herz und Gehirn, deren Gefäßsystem an der Widerstandserhöhung nicht oder nur unwesentlich teilnimmt, zu gewährleisten. Auf der venösen Seite kommt es zunächst zu einer Konstriktion und damit zu einer Entleerung der Kapazitätsgefäße, wodurch der venöse Rückfluß möglichst aufrechterhalten bleibt. Je schwerer der Schock aber ist, desto mehr führt eine Konstriktion der Venolen (= postkapillären Widerstandsgefäße) in verschiedenen Kapillargebieten zu einer Stase mit Erhöhung des hydrostatischen Druckes und Exsavasation von Plasma und damit verbundener Abnahme des Blutvolumens.

Da der Perfusionsdruck definiert ist als Produkt aus Flußrate und peripherem Gesamtwiderstand, muß bei abnehmender Flußrate der periphere Gesamtwiderstand ansteigen, wenn der Perfusionsdruck nicht abnehmen soll (40).

Dieser Anstieg bedeutet eine Erhöhung des afterload des linken Ventrikels.

Die Höhe des afterload beeinflusst, wie seit den Experimenten Otto Franks bekannt ist (27), die Ventrikelleistung mechanisch (33,79). Denn ein Anstieg der Nachbelastung führt zu einer Verminderung der mittleren Verkürzungsgeschwindigkeit der Muskelfasern des linken Ventrikels und der Faserausgangslänge (79). Die Auswurfleistung des linken Ventrikels, die durch $\text{afterload} \times L$ gegeben ist, hängt bei konstanter Kontraktilität also vom afterload und der Faserausgangslänge ab. Das gesunde Herz könnte somit den Anstieg des Auswurfwiderstandes des Ventrikels durch Erhöhung des enddiastolischen Füllungsdruckes (preload) kompensieren und somit ein afterload mismatch vermeiden (66). Doch ist bei den hier untersuchten Patienten die Vorfüllung sowieso schon erhöht, sodaß sie nicht durch weitere Volumengabe gesteigert werden kann. Somit führt der hohe Auswurfwiderstand des linken Ventrikels über eine Minderung des systolischen Ventrikelauswurfs zu einem merklichen Abfall des CO.

Dieser Mechanismus ist gerade bei insuffizienten Herzen besonders ausgeprägt. Ein Anstieg des afterload verstärkt in diesem Fall die schon bestehende Dysfunktion des Herzens, der CO fällt ab.

Bei einem hohen preload, wie es bei dem hier untersuchten Patientengut auftrat, wird das SV, wenn die Sarkomere völlig gedehnt sind und die Frank-Starling-Reserve erschöpft ist (52,93), sehr empfänglich für Änderungen des afterload und fällt bei jedem weiteren Anstieg des Aortendrucks und damit der Auswurfresistance ab (52).

3. Keine der konventionellen Therapiemöglichkeiten führt zu einer deutlichen Verbesserung der Herzfunktion ohne ernsthafte Nebenwirkungen hervorzurufen:

- a) Eine Steigerung der Herzfrequenz durch pacing führt neben dem bereits erhöhten Sympathicotonus zu einer weiteren Steigerung des Sauerstoff-Verbrauchs und verstärkt so die schon bestehende myokardiale Hypoxämie.
- b) Einer Steigerung der Kontraktilität durch Verabreichung von positiv inotropen Mitteln wie Digitalis, Dopamin, Dobutamin oder Adrenalin sind wegen des gleichzeitig steigenden Sauerstoffverbrauchs Grenzen gesetzt. Experimentellen und klinischen Untersuchungen zufolge steigt die Hypoxie nach Gabe dieser positiv inotropen Substanzen (5,26,48,91). Der Grund hierfür ist darin zu sehen, daß der Quotient geleistete mechanische Arbeit,
verbrauchte chemische Energie der dem Wirkungsgrad der Herzarbeit entspricht, unter dem Einfluß von Sympathicomimetika abnimmt und sich deshalb eine bestehende Ischämie vergrößert. Im Tierversuch sind Adrenalin und Noradrenalin sowohl im hypovolämischen Schock als auch im Endotoxinschock massiv erhöht. Die höchsten Werte werden unmittelbar prä mortal erreicht. Eine sinnvolle Bedeutung der Katecholaminerhöhung sowie der Aktivierung des sympathischen Nervensystems liegt in der Steigerung des Gefäßtonus und der Herzleistung um die akute Lebensgefahr fürs erste zu überbrücken.

Auf die Dauer verschlimmert aber diese übermäßige Katecholaminfreisetzung über die Vasokonstriktion den Schockzustand (43). Daraus ergibt sich, daß eine Katecholaminverabreichung auch die Überlebenszeit beim hämorrhagischen Schock verkürzt.

- c) Eine Senkung des preload durch Diuretika setzt zwar die Symptome einer Lungenstauung herab, verbessert jedoch nicht den CO (21,65), sondern verschlechtert die Leistung des linken Ventrikels durch signifikante Reduktion der Schlagarbeit des linken Ventrikels und durch Abnahme des SV (37).

Eine Steigerung des preload, etwa durch vorsichtige Plasma-Volumen-Expansion, steigert den CO zwar generell gemäß dem Frank-Starlingschen Gesetz (17,44), doch sind dieser Steigerung des SV Grenzen gesetzt, da bei übermäßiger Erhöhung der diastolischen Ventrikelfüllung keine weitere Steigerung des SV mehr zustande kommt. Die Ventrikelfunktionskurve erreicht ein Plateau. Denn wenn der linke Ventrikel über eine bestimmte, für ihn optimale Größe hinaus gedehnt wird, nimmt die Muskelfaserspannung wieder ab, das SV wird wieder kleiner. Außerdem ist eine solche Vergrößerung des enddiastolischen Ventrikelvolumens mit einem erhöhten myokardialen Sauerstoffverbrauch verbunden, da dieser wesentlich von der Höhe des enddiastolischen Ventrikeldrucks bestimmt wird (10,80).

4. Bei einer Dysfunktion des linken Ventrikels, die gekennzeichnet ist durch Verminderung der myokardialen Kontraktilität und ein hohes enddiastolisches Volumen, hat die Höhe der Nachbelastung eine entscheidende Bedeutung für die Pumpfunktion des Herzens.

Nach einer vasodilatorischen Therapie zeigen einige Untersuchungen, daß der CI in der intra- und postoperativen Phase signifikant erhöht wurde (3,83).

Die einzelnen Vasodilatoren unterscheiden sich durch die Stärke ihrer Wirkung auf die arteriellen Widerstandsgefäße und die venösen Kapazitätsgefäße. So bewirkt Natriumnitroprussid durch direkte Dilatation der glatten Muskulatur der Gefäße (57) einerseits eine arterielle Widerstandsverminderung, andererseits eine venöse Kapazitätsvermehrung mit Abnahme des Blutrückflusses zum Herzen (31,74,90). Die relative Wirkung von Nitroglycerin auf die arteriellen und venösen Gefäße hängt von der Applikationsweise und der Schnelligkeit des Wirkungseintritts ab (49). Bei sublingualer oder oraler Gabe von Nitroglycerin kommt es in erster Linie zu einer Dilatation der venösen Kapazitätsgefäße (49,55), was vor allem zu einer Verminderung des ventrikulären preload führt. In diesem Fall sinkt dann der arterielle Blutdruck nur geringfügig, der Herzauswurf vermindert sich und der SVR bleibt unverändert (55).

In dieser Studie wurde Nitroglycerin intravenös als Vasodilatator verwendet und zeigte dabei folgende hämodynamische und metabolische Wirkungen:

4.1 Der hervorstechende Wirkmechanismus von intravenös verabreichtem Nitroglycerin ist die Dilatation der arteriellen Widerstandsgefäße (32). Dadurch sinkt bei den untersuchten Patienten der SVR, sowie der arterielle Blutdruck, was zu einer Verminderung der Druckerarbeit des Herzens führt. Beim Herzversagen sollte ein Vasodilatator angewendet werden, der durch Verminderung des SVR und Herabsetzung des afterload die Auswurfrate und das SV steigert. Wenn dagegen, wie bei der sublingualen Applikation, in der Hauptsache die venösen Kapazitätsgefäße dilatiert werden, wird in erster Linie das preload deutlich herabgesetzt und der CO wird, bei konstantem Auswurfwiderstand, als Folge davon vermindert (55). Deshalb sollte die Wirkung eines Vasodilatators auf das preload möglichst gering sein und durch Volumensubstitution kompensiert werden.

In der vorliegenden Untersuchung sinkt der SVR nach Gabe von Nitroglycerin i.v. signifikant um 30 %. Diese mechanische Entlastung des linken Ventrikels ist die entscheidende Größe für den deutlichen Anstieg des CI um 17 %. Damit wird jedoch gleichzeitig deutlich, daß die Verwendung von Nitroglycerin nur bei Patienten mit deutlich erhöhtem SVR in Frage kommt, da nur in diesem Fall das afterload des linken Ventrikels durch Vasodilatation vermindert werden kann. Auch der pulmonale Gesamtwiderstand (PVR) vermindert sich um 8 %, sodaß auch der rechte Ventrikel entlastet wird und die Gefahr eines Rechtsherzversagens gebannt wird.

Gleichzeitig kommt es bei den in der Regel mäßig hypertensiven Patienten zu einem signifikanten Abfall (10 %) des mittleren Aortendrucks (MAP). Dies läßt sich damit erklären, daß der MAP das Produkt von CI und SVR ist und der SVR nach Gabe von Nitroglycerin stärker abfällt als CI ansteigt. Frühere Untersuchungen zeigten, daß der MAP auch bei Patienten, die einen transmuralen Myokardinfarkt erlitten hatten, bei einer Dosierung von 3,0 mg/h Nitroglycerin absank (19).

Es zeigt sich jedoch, daß der MAP nicht, wie häufig angenommen wurde, in so niedrige Druckbereiche gesenkt wurde, daß der koronare Perfusionsdruck kritisch abnehmen konnte oder es gar zum kardiogenen Schock kam (12). Die kritische untere Grenze des MAP bei der über eine Abnahme des koronaren Perfusionsdruckes eine Verminderung der Koronardurchblutung und schließlich eine Ischämie zu erwarten ist, liegt bei 70 mmHg (76) und wurde in keinem der untersuchten Fälle im gewählten Dosierungsbereich von Nitroglycerin erreicht. Außerdem war nach der Gabe von Nitroglycerin die Verminderung des SVR von einer Erhöhung des SV begleitet (18 %), wodurch die kritische Senkung des Blutdrucks vermieden wird.

- 4.2 Der zweite wichtige Wirkungsmechanismus von Nitroglycerin ist die Abnahme des Venentonus mit Blutansammlung in den Venen. Dieses "venous pooling" in den peripheren Venen kommt dadurch zustande, daß Nitroglycerin auch erweiternd auf die venösen Kapazitätsgefäße wirkt und damit den Blutrückfluß zum Herzen vermindert (49).

Durch diese Erhöhung des Blutaufnahmevermögens in den Kapazitätsgefäßen wird der linksventrikuläre, enddiastolische Füllungsdruck signifikant um 15 % gesenkt. Durch diese mechanische Entlastung wird die Funktion des linken Ventrikels verbessert (19). Man weiß gerade von vorgeschädigten Herzen, daß diese auf eine solche mechanische Entlastung mit einer Verbesserung ihrer Funktion reagieren (68). Sie beruht auf einer rascheren Kontraktion der Einzelmuskelfaser und einer besseren Kontraktion geschädigter Myokardbezirke (42,79,83). Dieses Absinken des Füllungsdruckes des Herzens führt zu einer relativen Hypovolämie und bedeutet daher aufgrund der geringeren diastolischen Faservordehnung gleichzeitig eine Verminderung des preload. In diesem Falle entwickelt Nitroglycerin dann eine gegensinnige Wirkung: Denn wenn die enddiastolische Faservorspannung, d.h. die Füllung des Ventrikels, ein optimales Maß unterschreitet, sinkt das Herzzeitvolumen ab (66). Eine ähnliche Wirkung wurde auch bei der Anwendung von Natriumnitroprussid bei linksinsuffizienten Patienten beobachtet (28). Da eine optimale Auswurfleistung eine ausreichende Vordehnung zur Voraussetzung hat, werden gleichzeitig mit der Nitroglycerin-Infusion 8 - 20 (im Mittel 10) ml/kg Körpergewicht Volumen zugegeben. Dadurch wird die auf die Gabe von Nitroglycerin hin verminderte Vorbelastung kompensiert, sodaß der CO maximal gesteigert wird. Der Abfall der Füllungsdrucke des Herzens wird jedoch nicht nur durch die Venodilatation mittels Nitroglycerin sondern auch durch eine verbesserte Herzfunktion erklärt, zu der es aufgrund der erleichterten systolischen Entleerung der Ventrikel kommt.

- 4.3 Neben den Verbesserungen der Hämodynamik des Herzens führt Nitroglycerin zu einer Verminderung des Ungleichgewichts zwischen Sauerstoffversorgung und -bedarf des Myokards durch Reduzierung der Schlagarbeit und des Sauerstoffverbrauchs des Herzens.

Energetisch arbeitet das Herz in der unmittelbar postoperativen Phase unter funktionell eingeengten Bedingungen. Die Hauptdeterminanten des myokardialen Energieverbrauchs, Herzfrequenz, Druckanstiegsgeschwindigkeit und Wandspannung sind erhöht. Die Entlastung des linken Ventrikels durch Nitroglycerin vermindert das enddiastolische Volumen und den endsystolischen Druck (82) und führt somit über die daraus resultierende geringere diastolische Faservordehnung zu einer Verminderung der Wandspannung des Ventrikels, einer der hauptsächlichen Bestimmungsgrößen des myokardialen Sauerstoffverbrauchs (10).

In der vorliegenden Studie sinkt deshalb der Tension-Time-Index (TTI) als indirektes Maß des myokardialen Sauerstoffverbrauchs (72). Dabei stehen dem Abfall der Wandspannung keine den Sauerstoffverbrauch determinierende Faktoren entgegen, da Nitroglycerin keine direkte positiv inotrope Wirkung besitzt und die Herzfrequenz nicht verändert wird (13).

Wie frühere Untersuchungen zeigen (70,81,92) verbesserte sich auf die Infusion von Nitroglycerin hin außerdem die Durchblutung der endokardnahen Schichten des Myokards, die schon unter normalen Bedingungen im Vergleich zum Epikard schwach ist, was sich durch einen geringeren nutritiven Kreislauf und Gewebs- P_{O_2} ausdrückt.

Dies geschieht durch Rückverteilung des linksventrikulären Blutflusses aus dem Epikard ins Endokard mit Hilfe der durch Nitroglycerin dilatierten größeren intramuralen Versorgungsarterien (92). Bei Studien an Patienten, die einen Infarkt erlitten hatten, ergaben sich keine Änderungen der myokardialen Laktatextraktion, was darauf hinweist, daß sich die Ischämie bei diesen Patienten nicht vergrößert (78). Verschiedene Untersuchungen an Patienten mit frischem Myokardinfarkt wiesen nach Gabe von Nitroglycerin eine Abnahme der ST-Streckenelevation nach (7,14,24). Dies macht deutlich, daß Nitroglycerin tatsächlich die Infarktgröße aufgrund der verbesserten Perfusion und/oder der Verminderung des Sauerstoffbedarfs des Herzens in den ischämischen Gebieten in der Umgebung der Infarktzone herabsetzt. Davon abweichend wurde im Rahmen einer anderen Studie keine Veränderung bzw. sogar ein Anstieg der ST-Strecken- Erhöhung beobachtet (41).

5. Anstelle von Nitroglycerin könnte grundsätzlich auch Natriumnitroprussid als Vasodilatator gegeben werden. Jedoch bringt die Verwendung von Natriumnitroprussid einige Nachteile mit sich, die bei der Gabe von Nitroglycerin nicht auftreten:

So muß bei der Infusion von Natriumnitroprussid bei Patienten mit akutem Herzinfarkt ein wesentlich größerer Blutdruckabfall in Kauf genommen werden, um den linksventrikulären Füllungsdruck ebenso zu senken wie nach Verwendung von Nitroglycerin (26). Auch andere Autoren stellten einen stärkeren Abfall des arteriellen Drucks nach Natriumnitroprussid-Infusion fest (6,14).

Da die Koronardurchblutung vom arteriellen Druck abhängt, besagt dies, daß Nitroglycerin während einer hypotensiven Phase eher eine adäquate myokardiale Durchblutung aufrechterhalten kann als Natriumnitroprussid.

Weiterhin ist bekannt, daß Nitroglycerin den koronaren Blutfluß bei Mensch und Tier ohne Koronararterien-Erkrankung verbessert (4) und eine stärkere dilatorische Wirkung auf koronare Kollateralgefäße hat als Natriumnitroprussid (30). Diese Eigenschaften von Nitroglycerin sowie die relativ niedrigere Herzfrequenz nach Gabe von Nitroglycerin erklären auch das Fehlen jeglicher EKG-Veränderungen, während Natriumnitroprussid bei einer Untersuchung von 47 Patienten bei 18 von ihnen vorübergehend ST-Strecken- und T-Wellen-Veränderungen hervorrief (23). Eine andere Untersuchung ergab nach Gabe von Natriumnitroprussid vorübergehende ischämische Veränderungen bei 9 von 20 vergleichbar hypotonen Patienten (77). Bei Patienten mit akutem Herzinfarkt wurde festgestellt, daß trotz der ähnlichen hämodynamischen Veränderungen, die Nitroglycerin und Natriumnitroprussid hervorrufen, Natriumnitroprussid den ischämischen Schaden intensiviert, während Nitroglycerin ihn verkleinert (14).

Ein weiterer Nachteil gegenüber Nitroglycerin ist die Biotransformation von Natriumnitroprussid zu Cyanid und Thiocyanat. Sie kann bei Überdosierungen der Substanz eventuell durch die Unfähigkeit des Körpers, das giftige Cyanid in das relativ ungiftige Thiocyanat zu überführen (77), sowie bei Leber- und Nierenversagen (56,57) zu Vergiftungserscheinungen bis hin zu Todesfällen führen (47). Insgesamt gesehen scheint Nitroglycerin also gewisse Vorteile gegenüber Natriumnitroprussid zu haben, die seiner Anwendung den Vorzug geben.

6. Wie unsere Untersuchung zeigte, kann Nitroglycerin alleine das Herzminutenvolumen und die Hämodynamik verbessern, sowie den Sauerstoffbedarf des Herzens senken und zwar hauptsächlich durch Minderung des peripheren Gefäßwiderstandes. Der SVR kann jedoch nicht beliebig gesenkt werden, ohne daß der MAP in kritische Bereiche absinkt, da der Abfall des SVR dann nicht länger mit einem korrespondierenden Anstieg des CO einhergeht. In diesem Fall käme es zu einer Verminderung des koronaren Blutflusses und einer verminderten Sauerstoffversorgung des Myokards sowie einer weiteren Herabsetzung des CO. Deshalb sollte nicht versucht werden, die Wirkung von Nitroglycerin durch eine höhere Infusionsrate zu steigern, da damit das Gegenteil erreicht wird. Vielmehr besteht bei noch ungenügender Verbesserung des CO durch Nitroglycerin die Möglichkeit, den Herzauswurf durch zusätzliche Gabe einer positiv inotropen Substanz optimal zu steigern, ohne den MAP zu verändern. Als positiv inotrope Mittel stehen eine Reihe von Katecholaminen wie Adrenalin, Noradrenalin, Dopamin und Isoprenalin zur Wahl, die alle gemeinsam einen direkten Angriffspunkt auf die β -Rezeptoren des Herzens besitzen. Sie unterscheiden sich jedoch zum Teil deutlich in ihrer peripheren Gefäßwirkung. In vielen Fällen sind diese vaskulären Wirkungen jedoch unerwünscht und können den Nutzen, den ihre positiv inotrope Wirkung gebracht hat, wieder zunichte machen. So vergrößert Dopamin zwar die Kontraktilität des Herzmuskels und das Herzauswurfvolumen mit gutem Ergebnis, erhöht aber in höheren Dosen durch deutliche α -Stimulation an den peripheren Gefäßen den linksventrikulären Füllungsdruck signifikant, teilweise sogar bis zu Lungenstauungszeichen (46,58).

So wurden neue Substanzen entwickelt und getestet, um Katecholamine mit der gleichen positiv inotropen Wirkung zu finden, jedoch mit nur minimalen direkten vaskulären, chronotropen und arrhythmogenen Eigenschaften.

Wir wählten für diese Studie Dobutamin als positiv inotrope Substanz, da dieses synthetische Katecholamin diese Kriterien genau zu erfüllen scheint.

- 6.1 Dobutamin führt durch seine selektiv inotrope Wirkung zu einem weiteren Anstieg des CI um 26 %, während der MAP wegen der kardiospezifischen β -adrenergen Eigenschaften nicht erhöht wird. Damit bestätigt diese Studie eine andere Untersuchung (69), in deren Rahmen Dobutamin bei 21 Patienten in der frühen Phase nach Operationen am Herzen angewendet wurde. Dabei war der CI bei einer Dosierung von 8 mcg/kg/Körpergewicht/min um 25 % angestiegen, während der MAP ebenfalls unverändert bleibt.

Noradrenalin, Adrenalin und Dopamin führen im Gegensatz dazu zu einer deutlichen systolischen Blutdruckerhöhung, was auf eine stärkere α -Stimulation schließen läßt (63,64).

Die Zunahme des Herzminutenvolumens ist aufgrund des selektiven Angriffpunktes an den myokardialen β_1 -Rezeptoren einzig und allein auf eine Zunahme des SVI um 21 % zurückzuführen, da die Herzfrequenz sich praktisch nicht ändert. Diese geringe chronotrope Wirkung von Dobutamin im Vergleich zu Isoproterenol wird von zahlreichen anderen Untersuchungsergebnissen an Mensch und Tier bestätigt (35,53,87).

So betrug der absolute Herzfrequenzanstieg bei Patienten, denen eine künstliche Aortenklappe eingesetzt wurde nach Gabe von Dobutamin (in Dosen von 2,5, 5,0 und 10,0 mcg/kg/min) 4, 7 und 10 Schläge/min, nach Isoproterenol dagegen (in Dosen von 0,02, 0,04 und 0,08 mcg/kg/min) 12, 20 und 38 Schläge/min (35). Die absolute Zunahme der Herzfrequenz war also auf jeden Fall höher. Abweichend davon stellte allerdings eine andere Untersuchung keinen signifikanten Unterschied in der chronotropen Wirkung beim Gebrauch von Isoproterenol und Dobutamin bei Patienten mit Low-Output nach Herzoperationen fest (36).

Mit der Steigerung des CO durch Dobutamin geht gleichzeitig eine signifikante Verminderung des SVR um weitere 24 % einher. Während die Reduktion des Gefäßwiderstandes bei Nitroglycerin-Infusionen seiner direkt vasodilatierenden Wirkung zugeschrieben werden kann, ist die Wirkungsweise von Dobutamin weniger klar. Eine Erklärung wäre, daß bei stark erhöhtem Gefäßwiderstand, wie beim stauungsbedingten Herzversagen, die direkte Wirkung von Dobutamin an den β_2 -Rezeptoren über den α -Effekt dominiert und daraus eine Verminderung des Gefäßtonus resultiert. In einer Vergleichsstudie mit Natriumnitroprussid und Dobutamin sollte diese Möglichkeit überprüft werden (54):

Beide Medikamente wurden in steigenden Dosierungen bei Patienten mit Herzversagen in die Arterie brachialis infundiert. Gleichzeitig wurde die Unterarmdurchblutung gemessen. Bei Natriumnitroprussid war der vasodilatatorische Effekt deutlich, während Dobutamin trotz vergleichbar dreimal höherer Dosierung nur eine schwache Vasodilatation bewirkte. Wenn man die Unterarmverhältnisse denen des Systemkreislaufs gleichsetzt (16), ist ein direkt vasodilatierender Effekt von Dobutamin unwahrscheinlich.

Eine andere Erklärung der vasodilatorischen Wirkung von Dobutamin wäre, daß eine verbesserte Herzfunktion eine reflektorische Entspannung des Vasomotorentonus herbeiführt, eventuell über eine Stimulation der Barorezeptoren durch eine höhere Auswurfleistung des linken Ventrikels. Da ja die Vasodilation allein schon ein deutlich erhöhtes Herzzeitvolumen bei Patienten mit Herzversagen zur Folge hat, ist es naheliegend, daß dieses vergrößerte Herzminutenvolumen bei so stark positiv inotrop wirkenden Substanzen wie Dobutamin, Dopamin oder Isoproterenol zum großen Teil eher auf eine Vasodilatation als direkt auf eine Inotropie zurückzuführen ist (45).

- 6.2 Wie alle Katecholamine erhöht Dobutamin den Sauerstoffverbrauch des Herzens wegen seiner inotropen Wirkung. Da jedoch Dobutamin weder die Herzfrequenz noch den arteriellen Blutdruck erheblich steigert, ist der Sauerstoffverbrauch geringer als bei anderen Katecholaminen (1). In einer anderen Untersuchung wurde außerdem festgestellt, daß Dobutamin das Sauerstoffangebot durch einen vermehrten Anstieg des regionalen Blutflusses in das Subendokard signifikant mehr steigert als z.B. Isoproterenol (88). So steigerte Dobutamin im Tierexperiment den PO_2 -Wert im Koronarsinus um 35 %, während Isoproterenol diesen Wert um 11 % verminderte. Weiterhin verbesserte Dobutamin das Verhältnis Sauerstoffzufuhr/-verbrauch um 39 % sowie die Laktationsextraktion um 348 % (88).

In der vorliegenden Studie zeigt der durch Nitroglycerin verminderte TTI keine signifikante Erhöhung nach Applikation von Dobutamin.

Andere Untersuchungen zeigen, daß bei Patienten, die einen Myokardinfarkt erlitten hatten, der Infarkt nach Gabe von Dobutamin nicht an Größe zunimmt (29). Anhand von Messungen des Kaliumverlustes des Myokards sowie histologischer Untersuchungen ist weiterhin bewiesen, daß Dobutamin in dem gewählten Dosierungsbereich wesentlich kleinere Nekrosegebiete verursacht, als äquivalente Dosen von Isoproterenol (86).

Die durch Dobutamin erzielte Leistungssteigerung des Herzens geht somit nicht mit einem wesentlichen Sauerstoffmehrverbrauch einher, da Dobutamin im therapeutischen Dosierungsbereich ($5 \pm 2,5$ mcg/kg/min) keine positiv chronotrope Wirkung zeigt und auch den Blutdruck wegen der geringen α - und β_2 -Wirkung nicht verändert.

In therapeutischer Dosierung werden beim Menschen außer leichten Herzsensationen, wie "verstärkter Herzschlag" keine Nebenwirkungen gefunden. Auch Tachyphylaxie wurde bisher nicht festgestellt.

In dieser Untersuchung wird somit das nach der Implantation einer künstlichen Mitralklappe postoperativ stark erniedrigte HZV durch zwei verschiedenartige Angriffspunkte gesteigert:

1. durch mechanische Entlastung mittels Nitroglycerin
2. durch positive Inotropie mittels Dobutamin

Dabei wird die myokardiale Sauerstoffbilanz im Unterschied zu den traditionellen Behandlungsformen nicht verschlechtert.

Z u s a m m e n f a s s u n g :

Bei 12 Patienten mit einer Herzinsuffizienz und low-output-Syndrom nach chirurgischem Einsatz einer künstlichen Mitralklappe wird die kombinierte Anwendung von Nitroglycerin und Dobutamin untersucht. Der Ausgangswert für den CI beträgt $1,9 \pm 0,3$ l/min/m², für den MAP 95 ± 10 mmHg, für den PCWP (=LVEDP) 19 ± 3 mmHg und für den SVR 2150 ± 190 dyn/sec/cm⁻⁵.

Nach Infusion von Nitroglycerin und gleichzeitiger Volumensubstitution von 8 - 20 ml/kg Körpergewicht (im Mittel 10 ml/kg Körpergewicht) steigt der CI auf $2,3 \pm 0,4$ l/min/m² ($p < 0,01$) an, der MAP wird auf $85,3 \pm 3$ mmHg ($p < 0,01$), der PCWP auf 16 ± 2 mmHg ($p < 0,05$) und der SVR auf 1510 ± 170 dyn/sec/cm⁻⁵ ($p < 0,001$) signifikant gesenkt. Während der MAP und der PCWP nahezu konstant blieben, konnten die Parameter CI und SVR mit einer nachfolgenden Infusion von 5 mcg/kg/min Dobutamin weiter verbessert werden. So verbesserte sich der CI auf $2,9 \pm 0,3$ l/min ($p < 0,01$), während der SVR auf 1150 ± 140 dyn/sec/cm⁻⁵ ($p < 0,001$) gesenkt wurde.

Diese Kombinationstherapie aus dem Vasodilatator Nitroglycerin, der zu einer Verminderung der Nachbelastung führt und Dobutamin, das eine positiv inotrope Stimulation bewirkt, führt somit zu einer Gesamtsteigerung des kritisch erniedrigten Herzauswurfvolumen um 52 %. Ein solches Ergebnis hätte bei der Einzelanwendung jeder Substanz im gewählten Dosierungsbereich nicht erreicht werden können.

Während dieser Steigerung der Herzleistung wird der Sauerstoffverbrauch nicht gesteigert, das Sauerstoffangebot wahrscheinlich vermehrt.

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s :

- 1 Akhtar N, Mikulic E, Cohn JN, Chaudhry MH:
Hemodynamic effect of dobutamine in patients
with severe heart failure.
Am. J. Cardiol. 36: 202, 1975
- 2 Barrat-Boyes BG, Wood EH:
Cardiac output and related measurements and
pressure values in the right heart and associated
vessels, together with an analysis of the hemodynamic
response to the inhalation of high oxygen mixtures
in healthy subjects.
J. Lab. Clin. Med. 51: 72, 1958
- 3 Benzing G, Helmsworth JA, Schrieber JT:
Nitroprussid after open - heart surgery.
Circ. 54: 467, 1976
- 4 Bernstein L, Griesinger GC, Lichtlen PR et al.:
The effect of nitroglycerin on the systemic and
coronary circulation in men and dogs.
Circ. 33: 107, 1966
- 5 Bezdek W, Forrester J, Chatterjee K et al.:
Myocardial metabolic effect of ouabain in
acute myocardial infarction (AMI).
Circ. 46 (Suppl. II): 113, 1972
- 6 Bleifeld W, Hanrath P:
Die hämodynamische Basis der Therapie des akuten
Myokardinfarkts.
Dtsch. med. Wschr. 100: 1345, 1975

- 7 Borer JS, Redwood DR, Levitt B et al:
Reduction in myocardial ischemia with nitro-
glycerin or nitroglycerin plus phenylephrine
administered during acute myocardial infarction.
N. Engl. J. Med. 293: 1008, 1975
- 8 Borst HG, Hannekum A:
Pathophysiologie und Klinik des Kreislaufs in
der unmittelbar postoperativen Phase.
In: Pichlmayr R (Hrsg.): Postoperative Kompli-
kationen.
Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 1976
- 9 Boyd AD, Tremblay RE, Spencer FC, Bahnson HT:
Estimation of cardiac output soon after intracardiac
surgery with cardiopulmonary bypass.
Ann. Surg. 150: 613, 1959
- 10 Braunwald E:
Thirteenth Bowditch Lecture: the determinants of
myocardial oxygen consumption.
Physiologist 12: 65, 1969
- 11 Brunton TL:
On the use of nitrite of amyl in angina pectoris.
Lancet 2: 97, 1867
- 12 Bussmann WD, Schöfer H, Kaltenbach M:
Wirkung von Nitroglycerin beim akuten Myokard-
infarkt.
Dtsch. med. Wschr. 101: 642, 1976

- 13 Chatterjee K, Parmley WW, Ganz W et al.:
Hemodynamic and metabolic responses to vaso-
dilatator therapy in acute myocardial infarction.
Circ. 48: 1183, 1973
- 14 Chiariello M, Gold HK, Leinbach RC et al.:
Comparison between the effects of nitroglycerin
and nitroprusside on ischemic injury during acute
myocardial infarction.
Circ. 54: 766, 1976
- 15 Clowes GHA, Del Guercio LR:
Circulatory response to trauma of surgical
operations.
Metabolism 9: 67, 1960
- 16 Cohn JN:
Comparative cardiovascular effects of tyramine,
ephedrine and norepinephrine in man.
Circ. Res. 16: 174, 1965
- 17 Cohn JN, Luria NH, Daddavio RC et al.:
Studies in clinical shock and hypotension.
V. Hemodynamic effects of dextran.
Circ. 35: 316, 1967
- 18 Cohn JN, Mathew KJ, Franciosa JA et al.:
Chronic vasodilatator therapy in the management
of cardiogenic shock and intractable left
ventricular failure.
Ann. Int. Med. 81: 777, 1974

- 19 Cyran J, Hellwig H, Bolte HD et al.:
Einfluß von Nitroglycerin auf die myokardiale
Pumpfunktion bei Linksherzinsuffizienz.
Herz/Kreisl. 10: 116, 1978
- 20 Dietzman RH, Ersek RA, Lillehei CW et al.:
Low output syndrom: recognition and treatment.
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 57: 138, 1969
- 21 Dikshit K, Vyden JK, Forrester JS et al.:
Renal and extrarenal hemodynamic effects of
furosemide in congestive heart failure after
acute myocardial infarction.
N. Engl. J. Med. 288: 1087, 1973
- 22 Eisele R, Dissmann W, Lunkenheimer PP et al.:
Hemodynamic and respiratory changes after
extensive abdominal operations.
Surg. Gyn. Obstet. 129: 15, 1969
- 23 Fahmy NR:
Nitroglycerin as a hypotensive drug during
general anaesthesia.
Anesthesiology 49: 17, 1978
- 24 Flaherty JT, Reid PR, Kelly DT et al.:
Intravenous nitroglycerin in acute myocardial
infarction.
Circ. 51: 132, 1975

- 25 Forrester JS, Ganz W, Diamond G et al.:
Thermodilution cardiac output determination
with a single flow - directed catheter.
Am. Heart J. 83: 306, 1972
- 26 Franciosa JA, Guiha NH, Limas CJ et al.:
Improved left ventricular function during
nitroprusside infusion in acute myocardial
infarction.
Lancet 1: 650, 1972
- 27 Frank O:
Zur Dynamik des Herzmuskels.
Z.f.Biol. 32: 370, 1895
- 28 Franke N, Peter K, Plaue R, van Ackern K:
Die Wirkung von Natriumnitroprussid auf die
Hämodynamik von herzgesunden und linksinsuffizienten
Patienten.
Prakt. Anästh. 13: 513, 1978
- 29 Gillespie TA, Ambos AD, Sobel BE, Roberts R:
Effects of dobutamine in patient with acute
myocardial infarction.
Am. J. Cardiol. 39: 588, 1977
- 30 Goldstein RE, Michaelis LL, Morrow AG et al.:
Coronary collateral function in patients without
occlusive coronary artery disease.
Circ. 51: 118, 1975

- 31 Guiha NH, Cohn, Mikulic E et al.:
Treatment of refractory heart failure with infusion
of nitroprusside.
N. Engl. J. Med. 291: 587, 1974
- 32 Honig CR, Renney SM, Gable PV:
The mechanism of cardiovascular action of
nitroglycerin.
Am. J. Med. 29: 910, 1960
- 33 Imperial ES, Levy MN, Zieske H jr.:
Outflow resistance as an independent determination
of ventricular performance.
Circ. Res. 9: 1148, 1961
- 34 Jahnecke J:
Hypertonie, antihypertensive Therapie und Narkose.
Therapiewoche 12: 995, 1973
- 35 Jewitt D, Birkhead J, Mitchell A, Dollery C:
Clinical cardiovascular pharmacology of dobutamine:
a selectiv inotropic catecholamine.
Lancet 2: 363, 1974
- 36 Kersting F, Follath F, Moulds R et al.:
A comparision of cardiovascular effects of
dobutamine and isoprenaline after open heart surgery.
Brit. Heart J. 38: 622, 1976

- 37 Kiely J, Kelly DT, Taylor DR, Pitt B:
The role of furosemide in the treatment of
left ventricular dysfunction associated with
acute myocardial infarction.
Circ. 48: 581, 1973
- 38 Kirklin JW, Rastelli GC:
Low cardiac output after open intracardiac
operations.
Progr. in Cardiovasc. Dis. 10, No 2: 117, 1967
- 39 Kloster FE, Bristow D, Starr A et al.:
Serial cardiac output and blood volume studies
following cardiac valve replacement.
Circ. 33: 528, 1966
- 40 Kramer RS, Mason DT, Braunwald E et al.:
Augmented sympathetic neurotransmitter activity
in the peripheral vascular bed of patients with
congestive heart failure and cardiac norepinephrine
depletion.
Circ. 38: 629, 1968
- 41 Lang TW, Meerbaum S, Corday E et al.:
Comparative regional effects of intravenous and
sublingual administration of nitroglycerin during
acute myocardial ischemia.
Am. J. Cardiol. 37: 150, 1976
- 42 Lappas DG, Lowenstein E, Waller J et al.:
Hemodynamic effects of nitroprussid infusion
during coronary artery operation in man.
Circ. 54 (Suppl.III): 4, 1976

- 43 Lilliehei RC, Longerbeam JK, Block JH, Manax WG:
The modern treatment of shock on physiologic
principles.
Clin. Pharmacol. Ther. 5: 63, 1964
- 44 Loeb HS, Pietras RJ, Tobin JR, Gunnar RM:
Hypovolemia in shock due to acute myocardial
infarction.
Circ. 40: 653, 1969
- 45 Loeb HS, Khan M, Klodnycky ML et al.:
Hemodynamic effects of dobutamine in man.
Circ. Shock 2: 29, 1975
- 46 Loeb HS, Bredakis J, Gunnar RM:
Superiority of dobutamine over dopamine for
augmentation of cardiac output in patients
with chronic low output cardiac failure.
Circ. 55: 375, 1977
- 47 Mac Rae WR, Owen W:
Severe metabolic acidosis following hypotension
induced with sodium nitroprusside.
Brit. J. Anaesth. 46: 795, 1974
- 48 Maroko PR, Kjekshus JK, Sobel BE et al.:
Factors influencing infarct size following
experimental coronary artery occlusion.
Circ. 43: 67, 1971

- 49 Mason DT, Braunwald E:
 The effects of nitroglycerin and amly nitrite
 on arteriolar and venous tone in the human
 forearm.
 Circ. 32: 755, 1965
- 50 Mason DT, Zelis R, Amsterdam EA:
 Actions of the nitrites on the peripheral
 circulation and myocardial oxygen consumption:
 signifiance in the relier of the angina pectoris.
 Chest 59, No 3: 296, 1971
- 51 Mc Goon DC, Ellis FH jr., Kirklin JW:
 Late results of operation for acquired aortic
 valvular disease.
 Circ. 31 (Suppl. I): 108, 1965
- 52 Mc Gregor DC, Covell JW, Mahler F et al.:
 Relations between afterload, stroke volume, and
 the descending limb of Starling's curve.
 Am. J. Physiol. 227: 884, 1974
- 53 Mc Ritchie RJ, Vatner SF, Tuttle R, Braunwald E:
 Cardiovascular effects of dobutamine, a cardio-
 specific β -adrenergic stimulant in conscious dogs
 (abstract).
 Circ. 48 (Suppl. IV): 219, 1973
- 54 Mikulic E, Cohn JA, Fraciososa JA:
 Comparative hemodynamic effects of inotropic
 and vasodilator drugs in severe heart failure.
 Circ. 56 (Suppl. IV): 528, 1977

- 55 Miller RR, Vismara LA, Milliams DO et al.:
Pharmacological mechanisms for left ventricular
unloading in clinical congestive heart failure.
Circ. Res. 39: 127, 1976
- 56 Nourook DS, Glassock RJ, Solomon DH et al.:
Hypothyreoidism following prolonged sodium
nitroprusside therapy.
Am. J. Med Sci. 248: 129, 1964
- 57 Page IH, Corcoran HP, Dustan HP et al.:
Cardiovascular actions of sodium nitroprusside
in animals and hypertensive patients.
Circ. 11 : 188, 1955
- 58 Rahmdohr B, Biamino G, Schüren KP, Schröder R:
Dopamin bei der Behandlung der akuten Herz-
insuffizienz.
In: Schröder R (Hrsg): Dopamin. Schattauer,
Stuttgart - New York 1974
- 59 Rastelli GC, Kirklin JW:
Hemodynamic state early after replacement of
aortic valve with ball-valve prothesis.
Surgery 61: 873, 1967
- 60 Rehder K, Kirklin JW, Theye RA:
Physiologic studies following surgical correction
of atrial septal defect and similar lesions.
Circ. 26: 1302, 1962

- 61 Reid DJ, Digerness S, Kirklin JW:
Changes in whole body venous tone in surgical patients.
Surg. Gyn. Obstet. 125: 1212, 1967
- 62 Reid DJ, Digerness S, Kirklin JW:
Changes in the whole body venous tone and distribution of blood after open intracardiac surgery.
Am. J. Cardiol. 22: 621, 1968
- 63 Robie NW, Nutter DO, Moody C, Mc Nay JL:
In vivo analysis of adrenergic receptor activity of dobutamine.
Circ. Res. 34: 663, 1974
- 64 Robie NW, Goldberg LI:
Comparative systemic and regional hemodynamic effects of dopamine and dobutamine.
Am. Heart J. 90: 340, 1975
- 65 Ross J jr., Braunwald E:
Studies on Starling's law of the heart.
IX. The effects of impeding venous return on performance of the normal and failing human left ventricle.
Circ. 30: 719, 1964
- 66 Ross J jr.:
Afterload mismatch and preload reserve: a conceptual framework for the analysis of ventricular function.
Progr. in Cardiovasc. Dis. 18: 255, 1976

- 67 Rothlin M:
Das Herzminutenvolumen nach Operationen am Herzen.
Huber, Bern-Stuttgart-Wien, 1971
- 68 Sagawa K:
Analysis of the ventricular pumping capacity as a function of input and output pressure loads.
In: E.D.Reeve, A.C.Guyton (eds.): Physical basis of circulatory transport: regulation and exchange.
Saunders, Philadelphia, 1967
- 69 Sakamoto T, Yamada T, Hatano R et al.:
Hemodynamic effects of dobutamine, an new beta-adrenergic stimulant, on postoperative cardiac patients.
Jpn. Circ. J. 39: 1010, 1975
- 70 Salisbury OF, Cross CE, Rieben PA:
Acute ischemia of inner layers of ventricular wall.
Am. Heart J. 66: 650, 1962
- 71 Samet P, Bernstein WH:
Acute effects of intravenous ethacrynic acid upon cardiovascular dynamics.
Am. J. Med. Sci. 255: 78, 1968
- 72 Sarnoff S, Braunwald E, Welch GH et al.:
Hemodynamic determinants of oxygen consumption of the heart with special reference to the tension-time-index.
Am. J. Physiol. 192: 148, 1958

- 73 Satter P:
Das Verhalten des Herzminutenvolumens und die
Kontrolle des Operationserfolges bei intra-
cardialen Eingriffen.
Forschungsbericht des Landes Nordrhein-West-
falen Nr. 1574, 1966
- 74 Schlant RF, Tsagaris TS, Robertson RJ:
Studies on acute cardiovascular effects of
intravenous sodium nitroprusside.
Am. J. Cardiol. 9: 51, 1962
- 75 Schrey A:
Die koronare Herzerkrankung
Urban und Schwarzenberg, München, 1978
- 76 Schröder R, Dissmann W, Buschmann HJ, Schüren KP:
Arterielle Hypotension nach akutem Myokardinfarkt.
Dtsch. med. Wschr. 93: 2211, 1968
- 77 Simpson P, Bellamy D, Cole P:
Electrocardiographic studies during hypotensive
anaesthesia using sodium nitroprusside.
Anaesthesia 31: 1172, 1976
- 78 Sniderman AD, Marpole DGF, Palmer WH, Fallen EL:
Response of the left ventricle to nitroglycerin in
patients with and without mitral regurgitation.
Brit. Heart J. 36: 357, 1974

- 79 Sonnenblick EH, Downing SE:
Afterload as a primary determinant of ventricular performance.
Am. J. Physiol. 204: 604, 1963
- 80 Sonnenblick EH, Ross J jr., Braunwald E:
Oxygen consumption of the heart.
Am. J. Cardiol. 22: 328, 1968
- 81 Sonnenblick EH, Kirk ES:
Effects of hypoxia and ischemia of myocardial contraction.
Cardiology 56: 302, 1971/72
- 82 Stengert KB, Wilsey BL, Hurley EJ:
Incremental intravenous nitroglycerin for control of afterload during anaesthesia in patients undergoing myocardial revascularisation.
Anaesthesist 27: 223, 1978
- 83 Stintson EB, Holloway EL, Derby RN et al.:
Comparative hemodynamic responses to chlorpromazin, nitroprusside, nitroglycerin and trimethaphan immediately after open-heart operation.
Circ. 51, 52 (Suppl. I): 26, 1975
- 84 Theye RA, Kirklin JW:
Physiologic studies following surgical correction of ventricular septal defect.
Circ. 27: 530, 1963

- 85 Theye RA, Kirklin JW:
 Physiologic studies early after repair of
 tetralogy of Fallot.
 Circ. 28: 42, 1963
- 86 Tuttle RR, Pollock GD, Todd G, Tust R:
 Dobutamine: Containment of myocardial infarction
 size by a new inotropic agent (abstr.)
 Circ. 47 (Suppl. IV): 132, 1973
- 87 Tuttle RR, Mills J:
 Dobutamine: development of a new catecholamine
 to selectively increase cardiac contractility.
 Circ. Res. 36: 185, 1975
- 88 Tuttle RR, Pollick GD, Todd G et al.:
 The effect of dobutamine on cardiac oxygen
 balance, regional blood flow, and infarction
 severity after coronary artery narrowing in dogs.
 Circ. Res. 41: 357, 1977
- 89 Vatner SF, Mc Ritchie RJ, Braunwald E:
 Effects of dobutamine on left ventricular
 performance, coronary dynamics, and distribution
 of cardiac output in conscious dogs.
 J. Clin. Invest. 53: 1265, 1974
- 90 Verhaeghe RH, Sheperd JT:
 Effect of nitroprusside on smooth muscle and
 adrenergic nerve terminals in isolated blood vessels.
 J. Pharmacol. Exp. Ther. 199: 269, 1976

- 91 Watanabe T, Covell JW, Maroko PR et al.:
Effects of increased arterial pressure and
positive inotropic agents on the severity
of myocardial ischemia in the acutely depressed
heart.
Am. J. Cardiol. 30: 371, 1972
- 92 Winsbury MM:
Redistribution of left ventricular blood
flow produced by nitroglycerin.
Circ. Res. 28, 29 (Suppl. I): 140, 1971
- 93 Yoran C, Covell JW, Ross J jr.:
Structural basis for the ascending limb of
left ventricular function.
Circ. Res. 32: 297, 1973

Lebenslauf:

Am 11. Februar 1955 wurde ich als Sohn des Versicherungsangestellten Maximilian Basin und seiner Ehefrau Gerda Basin in München geboren.

Von 1961 bis 1965 besuchte ich die Volksschule an der Eversbuschstraße in München, von wo ich 1965 in das humanistisch-neusprachliche Wittelsbacher-Gymnasium in München übertrat.

Dort legte ich nach neun Schuljahren 1974 das Abitur ab.

Von Juli 1974 bis April 1975 leistete ich meinen Wehrdienst in der Bundeswehr in der Münchner Kronprinz-Rupprecht-Kaserne, aus dem ich aufgrund meiner Zulassung zum Studium der Humanmedizin vorzeitig entlassen wurde.

Im Sommersemester 1975 nahm ich an der Ludwig-Maximilians-Universität München das Studium der Humanmedizin auf.

Am 20. November 1981 legte ich in München die Ärztliche Prüfung ab und erhielt am 2. Dezember 1981 die Approbation als Arzt.

